UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 - N° 212

LE PLACENTA DE RAT ET SON ACTIVITÉ ENDOCRINE

Travail du Laboratoire d'Anatomie générale et Histologie
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux (Professeur G. MAYER)
et du Laboratoire d'Histophysiologie et d'Endocrinologie du Centre
de Biologie Préventive de la Caisse Régionale de Sécurité Sociale de Bordeaux.

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 27 Juillet 1953

PAR

René CANIVENC

ASSISTANT AU LABORATOIRE D'ANATOMIE GÉNÉRALE ET HISTOLOGIE

Né à Bordeaux (Gironde), le 16 Juin 1925.

Examinateurs de la thèse :

MM. MAYER, professeur..... *Président*
FABRE, professeur.....
TAYEAU, professeur..... *Juges*
PAUTRIZEL, maître de conférences agrégé.
DUBREUIL, professeur honoraire.

1953

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 - N° 212

LE PLACENTA DE RAT ET SON ACTIVITÉ ENDOCRINE

Travail du Laboratoire d'Anatomie générale et Histologie
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux (Professeur G. MAYER)
et du Laboratoire d'Histophysiologie et d'Endocrinologie du Centre
de Biologie Préventive de la Caisse Régionale de Sécurité Sociale de Bordeaux.

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 27 Juillet 1953

PAR

René CANIVENC

ASSISTANT AU LABORATOIRE D'ANATOMIE GÉNÉRALE ET HISTOLOGIE

Né à Bordeaux (Gironde), le 16 Juin 1925.

Examinateurs de la thèse :

- MM. MAYER, professeur..... — *Président*
- FABRE, professeur..... — *Juges*
- TAYEAU, professeur..... — *Juges*
- PAUTRIZEL, maître de conférences agrégé. — *Juges*
- DUBREUIL, professeur honoraire. — *Juges*

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

1953

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPERIÉ, CHELLE, G. PORTMANN.

DOYEN : M. SIGALAS. — **ASSESSEUR** : M. TAYEAU.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDERODIAS, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS, CREYX, MAURIAC, GOLSE

PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.	
G. PORTMANN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie
F. PAPIN	Clinique chirurgicale
R. SIGALAS	Zoologie et parasitologie
E. AUBERTIN	Clinique médicale et des maladies infectieuses
X. J. DUBECQ	Clinique odonto-stomatologique
G. VITTE	Pharmacie
R. FABRE	Physiologie
P. DELMAS-MARSALET	Clinique des maladies nerveuses et mentales
C. JOULIA	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
M. RIVIERE	Clinique d'accouchements
R. DE GRAILLY	Clinique médicale
R. DARGET	Clinique des maladies des voies urinaires
P. DERVILLEE	Médecine légale et médecine du travail
A. FONTAN	Clinique médicale des maladies des enfants
N	Hygiène et Clinique de la tuberculose
C. PIFFAULT	Physique médicale et pharmaceutique
R. CASTAGNOU	Toxicologie et hygiène appliquée
J. REBOUL	Electroradiologie et clinique d'électricité médicale
L. MASSÉ	Clinique chirurgicale
R. GIRARD	Botanique et cryptogamie
P. MESNARD	Chimie
R. DUFOUR	Anatomie

MM.	
P. BROUSTET	Clinique médicale
J. MAGENDIE	Clinique gynécologique
F. TAYEAU	Chimie biologique et médicale
G. MAYER	Anatomie générale et histologie
P. BLANQUET	Physique pharmaceutique (T. P.)
R. SARIC	Pathologie générale et expérimentale
L. POUYANNE	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
J.-J. DUBARRY	Hydro-climatologie thérapeutique et Clinique des maladies de l'appareil digestif
F.-J TRAISSAC	Thérapeutique
R MAHON	Accouchement et obstétricie sociale
R. PAUTRIZEL	Immunologie (T. P.)
G. MOUSTARDIER	Bactériologie
A. LACHAPELE	Carcinologie
P. CAZAUX	Hydrologie pharmaceutique (T. P.)
E. BESSIERE	Clinique ophtalmologique
H. LEGER	Anatomie pathologique et microscopie clinique
J. MASQUELIER	Matière médicale
G. MORETTI	Médecine et hygiène tropicales et Clinique des maladies exotiques
P. LAUMONIER	Pathologie et technique chirurgicales
J. LENG-LEVY	Pathologie médicale

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

Mlle G. ROUGIER (Physiologie), MM. J.DESPONS (Oto-rhino-laryngologie), R. GOLSE (Pharmacie - 1re Section), E. NEUZIL (Biochimie médicale), R. QUILICHINI (Pharmacie - 2e Section), R. STOLL (Histologie).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

MM.	
F. RIGAUD	Anatomie
J. FAURE	Pathologie expérimentale
H. CABANIE	Anatomie

MM.	
J. DUHAMEL	Physique médicale
P. ROMAIN	Pharmacie (1re Section)

CHARGÉS DES FONCTIONS DE MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

MM. J. MARQUEVIELLE (Biochimie médicale); J. BIRABEN (Anatomie pathologique)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.	
P. LE COULANT	Dermatologie et syphiligraphie
M. BERGOUIGNAN	Médecine générale
J CHAVANNAZ	Chirurgie générale
P. VERGER	Pédiatrie et puériculture
J. LANGE	Urologi
L. CHASTRUSSE	Obstétrique
P. L'EPEE	Médecine légale et médecine du travail
J. VILLAR	Chirurgie générale
R. TINGAUD	Chirurgie générale
J. DEPAULIS	Chirurgie générale
A. LAVIGNOLLE	Médecine générale

MM.	
G. FAUGERE	Obstétrique
P. BENOIT	Odonto-stomatologie
C. MARTIN-DUPONT	Médecine générale
J. DAVID-CHAUSSE	Médecine générale
J. RIVIERE	Médecine générale
P. DARMAILLACQ	Chirurgie générale
L CORCELLE	Ophtalmologie
M. PORTMANN	Oto-rhino-laryngologie
P. FREOUR	Pneumo-phtisiologie
M. BLANC	Neurologie et psychiatrie

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES :

MM.	
J. DESPONS	Oto-rhino laryngologie
L. CHASTRUSSE, G. FAUGERE, P. VERGER	Accouchements
G. PERY	Puériculture
F. COUSTOU	Législation pharmaceutique
M. LAUBIE	Cryptogamie
G TEMPERE	Organographie et physiologie végétale
R. NIVET	Chimie biologique analytique
R. BABIN	Chimie analytique
J. VILLAR, J. CHAVANNAZ, R. TINGAUD, F. LAPORTE	Pathologie chirurgicale
J. BAILENGER	Zoologie pharmaceutique
Mme LINQUETTE	Physiologie
Mlle LARGEBAU	Toxicologie et hygiène
R. CORTESI	Phytopharmacie
J.-M. AUBY	Droit médical international

MM.	
P. L'EPEE	Médecine légale
J. RIVIERE	Séméiologie médicale
J. DEPAULIS	Séméiologie chirurgicale
R STOLL	Embryologie
DULONG DE ROSNAY	Bactériologie
M. BERGOUIGNAN, A. LAVIGNOLLE, J. DAVID-CHAUSSE	Pathologie médicale
J. de LOSTALOT	Pharmacodynamie
J. DUHAMEL	Statistique appliquée à la biologie
P. LE COULANT	Vénéréologie
H. PARLANGE	Optique
R. MANDOUL	Parasitologie
V. DARGELOS	Bactériologie
M. BLANC	Neuro-psychiatrie
R. CANIVENC	Cytologie
Mlle LIERMAIN	Bromatologie
BANNEL	Psychiatrie médico-légale

Le Secrétaire principal de la Faculté : André GAYRAUD

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

LE PLACENTA DE RAT ET SON ACTIVITÉ ENDOCRINE

Par

R. CANIVENC

Laboratoire d'Anatomie générale et d'Histologie

Faculté de médecine de Bordeaux

Avec 38 figures dans le texte

PLAN

I. INTRODUCTION

II. LES PROBLÈMES POSÉS PAR LA GRAVIDITÉ NORMALE CHEZ LA RATE

A. *Les problèmes morphologiques.* **1°** Au cours de la phase progestative. **2°** Au cours de la phase gestative.

B. *Les problèmes physiologiques.* **1°** Rôle de l'hypophyse : distension utérine; relais pituitaire. **2°** Rôle de la corne gravide : rôle des embryons; rôle du placenta maternel; rôle du placenta foetal.

C. *Les problèmes posés par l'expérimentation.*

III. L'ACTIVITÉ SÉCRÉTOIRE DU PLACENTA DE RAT

A. *Recherche et localisation morphologiques de l'activité sécrétoire du placenta de rat.* **1°** Le placenta du rat et sa classification.

1) La morphologie générale du placenta; 2) caractères morphologiques des cellules géantes trophoblastiques, a) par les méthodes histochimiques, b) par le microscope électronique; 3) caractères morphologiques des petites cellules trophoblastiques, a) par les méthodes histochimiques, b) par le microscope électronique. —

2° Signification de l'activité sécrétoire.

B. *Recherche et identification physiologiques de l'activité sécrétoire du placenta du rat.*

1° Intervention directe du placenta de rat dans l'équilibre hormonal gestatif. a) l'hypothèque surrénalienne (arguments morphologiques, arguments biologiques, arguments chimiques, arguments physiologiques); b) le placenta est-il la source de stéroïdes ? (placenta et progestérone, placenta et androgènes, placenta et œstrogènes).

2° Intervention indirecte du placenta de rat dans l'équilibre hormonal gestatif. a) le placenta de rat produit-il des substances gonadotropes ? b) le placenta de rat contient-il des substances lutéotropes ?

1) Démonstration : a) ablation de la corne gravide; b) les greffes placentaires.

2) Nature du principe lutéotrophique mis en évidence dans le placenta du rat : a) méthodes utilisées pour l'identification d'un facteur lactogène; b) mise en évidence d'une action lactogène du placenta de rat : par la méthode du jabot de pigeon et par l'étude de la glande mammaire chez la rate; c) le facteur lactogène est-il secrété ou stocké par le placenta ?

IV. CONCLUSIONS

« Le placenta ne doit plus être considéré seulement comme l'organe de nutrition du fœtus, il semble aussi représenter une glande à sécrétion interne polyvalente, c'est-à-dire capable d'élaborer des hormones diverses »

(COURRIER 1945)

I. — INTRODUCTION

Toute la physiologie génitale est dominée par des élaborations endocrines qui se succèdent, croissent et décroissent, entraînant avec elles des variations morphologiques et physiologiques importantes. L'installation de la grossesse, la pseudo-grossesse, la parturition et la montée laiteuse sont toujours provoquées et dominées par des élaborations endocrines.

Le phénomène le plus étrange de la physiologie génitale est sans conteste celui de la gestation, dans lequel l'organisme maternel tolère et protège un corps étranger, représenté par l'embryon. Cependant les causes de cette fonction ne sont pas seulement maternelles et l'embryon lui-même, ou du moins son annexe placentaire, intervient dans tous ces mécanismes, et même les dirige. Que l'on supprime le placenta, la gestation involue. Ainsi l'équilibre génital normal est transformé par l'évolution intra-utérine du fruit; ces formations jouent donc un rôle important dans les modifications maternelles. S'agit-il d'une simple réaction à un corps étranger ? En partie : OUI. Mais la part la plus importante revient au placenta fœtal et à son activité sécrétoire.

La mise en évidence d'une fonction sécrétoire quelconque nécessite 2 recherches complémentaires importantes :

1° Recherche et localisation de l'activité sécrétoire,

2° Identification du produit recherché (identification biochimique et physiologique).

L'intérêt de cette fonction sécrétoire varie suivant les espèces animales auxquelles on s'adresse.

Elle peut suppléer l'ovaire en sécrétant des substances identiques à celui-ci, et, dans ce cas, l'ovariectomie est compatible avec une évolution normale de la grossesse. C'est ce qui se passe pour certaines espèces : cobaye, femme.

Dans d'autres espèces au contraire, dans lesquelles l'ovaire et surtout le corps jaune sont nécessaires pendant toute la grossesse, elle joue un rôle lutéotrophique, c'est-à-dire qu'elle maintient les corps jaunes, ceux-ci en échange assurant le maintien placentaire et jouant ainsi un véritable rôle de « gardiens » du placenta.

Nous avons voulu dans ce travail inventorier chez la Rate ces processus et rechercher la présence d'une activité sécrétoire, sa signification et enfin sa localisation.

II. — LES PROBLÈMES POSÉS PAR LA GRAVIDITÉ NORMALE CHEZ LA RATE

Le but essentiel de la physiologie génitale est d'assurer la continuité de l'espèce par la reproduction de l'individu. Le rapprochement sexuel inaugure un ensemble de phénomènes caractérisant la gravidité et dont les principaux moments se succèdent de la manière suivante : fécondation, nidation, progestation, gestation, accouchement.

Tous ces phénomènes destinés à assurer la vie de l'œuf libre d'abord, puis de l'embryon et du fœtus, puis du nouveau-né, sont caractérisés par des variations morphologiques et fonctionnelles de l'organisme maternel qui sont elles-mêmes régies par des régulations hormonales.

L'examen et l'étude des phénomènes morphologiques de la gravidité, ont permis de diviser la grossesse en plusieurs parties.

Dès la fécondation effectuée, la grossesse commence; elle va passer par deux stades successifs.

— Un stade correspondant à la vie libre de l'œuf fécondé, durant lequel l'œuf migre à travers les voies génitales et reste quelques temps dans l'utérus, avant de s'implanter : c'est la *progestation.*

— Un stade de vie fixée de l'œuf caractérisé par l'enfouissement ovulaire dans la muqueuse utérine, le développement de ses annexes, en particulier du placenta : c'est la période de *gestation,* dont la durée est variable avec les espèces.

Au cours de ces 2 phénomènes de la grossesse, les effecteurs génitaux : ovaire, utérus, vagin, glande mammaire, acquièrent des structures caractéristiques.

A. — LES PROBLÈMES MORPHOLOGIQUES

1° — Au cours de la phase progestative

AU NIVEAU DE L'OVAIRE. — Chez la Rate la durée de la période du corps jaune cyclique est trop courte (3 jours) pour satisfaire aux exigences de l'ovo-implantation et le corps jaune

cyclique n'est pas capable d'assurer l'équilibre endocrinien nécessaire à la progestation. Il faut que dans ce cas, intervienne un phénomène supplémentaire. Il est assuré par le rapprochement sexuel, qui transforme le corps jaune cyclique en corps jaune progestatif.

Au niveau des ovaires en effet des « corps jaunes » dits « corps progestatifs » naissent, se développent et se maintiennent pendant toute la durée de cette période. Le nombre de ces corps jaunes est variable, généralement égal ou supérieur au nombre d'œufs fécondés. Le cycle ovarien est suspendu et aucune rupture folliculaire n'a lieu durant cette période de progestation. Cette suspension du cycle ovarien constitue un système régulateur dans le déterminisme de la ponte ovulaire. En effet, sans lui, les œufs fécondés de cycles successifs s'accumuleraient dans l'utérus où l'on trouverait des embryons d'âges différents.

AU NIVEAU DE L'UTÉRUS. — Chez la Rate, l'utérus a été étudié au cours d'une pseudo-grossesse par W. Allen (1931), qui a montré que les réactions morphologiques épithéliales étaient de peu d'amplitude dans cette espèce et Deanesly et Parkes (1931) ont fait des observations identiques chez la Souris. Puis Selye, Collip et Thomson (1933) ont rappelé que l'épithélium de surface ne subit chez la Rate que très peu de variations; il reste régulier, lisse, dépourvu de cils.

Le chorion utérin subit des modifications qui sont parmi les plus caractéristiques de la progestation; en effet, sous l'influence de l'imprégnation hormonale progestative, les structures conjonctives subissent de notables variations dont la plus remarquable est la réaction déciduale provoquée. Cette réaction est tellement spécifique de la progestation, que l'on parle, avec raison, d'une « sensibilisation déciduale ». Sous l'action d'un traumatisme physiologique (ovo-implantation), ou expérimental (fil — écrasement — courant électrique — solutions chimiques, etc...) les cellules conjonctives de la muqueuse utérine deviennent vésiculeuses, claires.

Le moment d'apparition de cette réaction déciduale obéit à une chronologie rigoureuse qui correspond en gros au stade de l'ovo-implantation. C'est ainsi que chez la Rate, Long et Evans (1922) ont obtenu un tel déciduome au 5^{e} jour, c'est-à-dire au moment de l'insertion ovulaire. Puis Peckham et Greene (1947) ont signalé

que l'obtention du déciduome en phase progestative nécessite une certaine chronologie résumée dans le tableau suivant :

Fils dans l'utérus	Déciduomes progestatifs
5e jour	100%
7e jour	23%
9e jour	0%

Il y a donc une question de « compétence tissulaire » pour l'accomplissement de la réaction déciduale, compétence qui a fait l'objet de nombreux travaux, Krehbiel (1937), Chambon (1949), Kehl (1950). Cf. G. Mayer (1953).

AU NIVEAU DU VAGIN. — Au cours de la progestation, l'épithélium vaginal est cylindrique stratifié, et représente une image caractéristique de la progestation ou de la gestation chez la Rate. Chez les autres espèces (Lapin), les réactions sont plus discrètes (Jost 1939 et 1943).

AU NIVEAU DE LA GLANDE MAMMAIRE. — La glande mammaire répond au cours de la progestation, par une préparation morphologique (développement lobulo-alvéolaire) propre à la présence des corps jaunes progestatifs.

En définitive, la première période de la gravidité est caractérisée au point de vue ovulaire par la migration de l'œuf dans les voies génitales et au point de vue maternel par la préparation du berceau utérin nécessaire à la phase suivante : l'implantation (début de la période de gestation).

Les phénomènes utérins sont caractérisés par un aspect morphologique et fonctionnel (inertie utérine) s'accompagnant d'autres aspects de la préparation gravidique au niveau de la muqueuse vaginale et de la glande mammaire. Tous ces phénomènes sont régis par l'équilibre hormonal d'origine ovarienne et peuvent servir de test de cet état endocrinien. La meilleure démonstration de la régulation hormonale ovarienne de ces structures, est le résultat de la castration au cours de la progestation.

L'ablation des ovaires ou la destruction des corps jaunes entraîne l'involution brutale de toutes ces structures (Ancel et Vintemberger [1929], Joublot [1927]). Au chapitre III page 26 on retrouvera ces phénomènes et l'on verra qu'ils sont étroitement sous la dépendance des hormones ovariennes.

2° — Au cours de la phase gestative

Ainsi la progestation a préparé le berceau utérin de l'œuf, a ébauché les structures mammaires par le développement lobulo-alvéolaire et cet état hormonal est reflété chez certaines espèces par l'image vaginale. Pendant cette période, s'est effectuée la nidation de l'œuf. Celui-ci pourra dès lors subvenir à ses besoins et ses annexes serviront d'une part à assurer ses exigences nutritives et circulatoires et aussi à maintenir et adapter les structures acquises au cours de la progestation. Celles-ci, en effet, sont encore nécessaires et le seront en grande partie du moins, jusqu'au terme, c'est-à-dire jusqu'à ce que le fœtus soit viable.

Comment cet état endocrinien et les structures gravidiques sont-elles prolongées et maintenues jusqu'à la mise-bas ? A priori deux mécanismes peuvent être envisagés.

1° — *Le corps jaune progestatif* dure aussi longtemps que la gestation et le mécanisme de son maintien est assuré par des corrélations endocrines maternelles. Ce mécanisme pourrait être envisagé pour certaines espèces dont la phase progestative est aussi longue que la durée de la gravidité, ex.: Furet. Mais aucun argument physiologique n'a jusqu'à présent démontré que l'état endocrinien gravidique de ces espèces est assuré uniquement par les mécanismes maternels.

2° — *Le corps jaune progestatif* se transforme en corps jaune gestatif, qui lui, dure jusqu'au terme. C'est le cas de la majorité des espèces où la progestation est toujours plus courte que ne l'est la gravidité. La période progestative de durée variable avec les espèces (12 jours chez le Rat, 15 jours chez le Lapin et le Cobaye, 14 jours chez les Primates) suffit à assurer la nidation de l'œuf, mais sa durée n'est pas assez longue pour mener à bien la grossesse. Il faut donc qu'un corps gestatif prenne le relai du corps progestatif. Il représente généralement, le plus gros corps jaune existant dans une espèce. Cette augmentation de la taille correspond, à l'échelle microscopique, à une hypertrophie cellulaire. Chez la Rate, les corps jaunes gestatifs représentent les corps jaunes de progestation, maintenus et hypertrophiés. Leur nombre est donc généralement égal à celui des corps progestatifs dont ils sont issus.

AU NIVEAU DE L'UTÉRUS. — Les modifications utérines déjà commencées durant la phase de progestation vont s'accentuer au

cours de la gestation et porteront notamment sur sa croissance, sa vascularisation, ses structures morphologiques et son comportement (KLEIN [1934] et ROBSON [1933 - 1934]).

AU NIVEAU DU VAGIN. — Le vagin possède au cours de la gestation, une image caractéristique de cette période, du moins chez certaines espèces. Il est cylindrique, stratifié et mucifié (KLEIN [1937]) chez le Rat.

AU NIVEAU DE LA GLANDE MAMMAIRE. — Au cours de cette période gestative, la glande mammaire développe au maximum son système lobulo-alvéolaire (Cf. MAYER et KLEIN [1948 - 1949]), et les phénomènes de sécrétion commencent aux environs du terme ou aussitôt la mise-bas accomplie.

B. — LES PROBLÈMES PHYSIOLOGIQUES

— Comment le corps jaune de progestation sait-il qu'il y a grossesse ?

Le premier phénomène caractéristique de la gestation est la suspension du cycle ovarien. BEARD (1897), puis PRENANT (1898) furent les premiers à émettre l'hypothèse que le corps jaune exerce une influence sur le cycle ovarien en empêchant la maturation folliculaire.

En effet, et dans l'immense majorité des cas, dès l'apparition des corps jaunes progestatifs consécutifs au rapprochement sexuel, aucun follicule n'arrive à la rupture. Le cycle ovarien est suspendu. Pourtant, si le maintien du corps jaune progestatif est explicable, quand on connaît la durée et le mécanisme de la progestation normale chez la Rate, le maintien de ce corps jaune au-delà du 13^{e} jour implique un mécanisme particulier : mécanisme qui le transformera en corps jaune gestatif et le prolongera jusqu'à la fin de la gestation.

Cette question, le premier HALBAN (1904) l'a posée à FRÆNKEL en disant : « ... Vouloir faire jouer le seul rôle du maintien de la gestation au corps jaune, c'est sous-estimer ou négliger le rôle de l'« œuf ». Comment le corps jaune saurait-il qu'il y a grossesse ? »

Quel est le mécanisme qui transforme le corps progestatif en

corps gestatif ? Est-ce la glande pituitaire et dans ce cas il faut examiner pourquoi l'hypophyse entretient la fonction du corps progestatif au-delà de son terme normal et quel est l'organe qui l'y force. Est-ce la corne utérine gravide et dans ce cas quel est le facteur responsable ?

1° — Rôle de l'hypophyse : Le rôle de l'hypophyse sur le corps jaune de grossesse varie suivant qu'on l'étudie dans la 1re ou la 2e moitié de la gestation.

Dans la première moitié de la gestation l'hypophysectomie entraîne chez la femelle gestante l'avortement et l'arrêt de la fonction lutéinique. Il s'agit là d'un phénomène général vérifié sur de nombreuses espèces.

Dans la 2e moitié de la grossesse le rôle de l'hypophyse varie avec les espèces. Elle est indispensable chez la Lapine par exemple car son extirpation provoque inéluctablement l'arrêt de la gravidité. Chez la Rate au contraire l'hypophysectomie est compatible avec l'évolution de la grossesse, ce qui ne veut pas dire que son rôle est nul au cours de la 2e période de la gravidité.

Pour certains dont Selye, la présence du fruit intra-utérin et la distension utérine qu'il provoque seraient à l'origine d'un réflexe neuro-pituitaire ayant pour conséquence une stimulation hypophysaire gonadotrope qui agirait sur le corps jaune. La vérification de cette hypothèse exige l'examen du rôle de la distension utérine d'une part, du relai pituitaire d'autre part.

— *La distension utérine :* Au moment où le corps jaune progestatif se transforme en corps jaune gestatif, le complexe placenta-paroi utérine a provoqué par son développement une distension utérine importante, dont le caractère particulier est de varier au cours de la gestation, en prenant des types d'adaptation particulière : cylindroïdes, ovoïdes de Reynolds (Cf. Reynolds [1949]).

En 1934, H. Selye expérimenta le rôle de la distension utérine dans le maintien du corps jaune gestatif. Pour ce faire, la corne gravide est vidée de ses fruits qui sont alors remplacés par des boules de paraffine. Selye (1934) dit n'avoir jamais observé de reprise du cycle génital.

L'hypothèse du rôle de la distension a été soumis à nouveau au contrôle expérimental par Klein et Mayer (1942 - a, 1942 - b, 1946), qui effectuent deux types d'expériences.

Dans la première, une ligature supra-vaginale empêche l'éva-

cuation de la corne gravide lors de l'accouchement. La rétention fœtale ainsi obtenue au-delà du terme maintient la distension utérine. Dans ces conditions, les corps jaunes gestatifs ne sont pas maintenus, ils involuent au terme normal, et de nouveaux follicules mûrissent dans l'ovaire.

Pourtant dans cette expérience les placentas étaient désinsérés de la paroi. A cette objection les auteurs ont répondu en faisant une deuxième série d'expériences.

La corne utérine de femelles gestantes est ouverte longitudinalement et de ce fait les chambres ovulaires ne provoquent plus de distension utérine et font hernie seules dans la cavité abdominale. Dans ces conditions, malgré la disparition de la distension utérine, les corps jaunes et l'état gestatif de l'ovaire et des effecteurs ont été maintenus. Dans ces expériences les placentas sont restés insérés sur la paroi utérine.

— *Le relai pituitaire :* Les expériences relatées ci-dessus permettent d'affirmer que dans la première moitié de la gestation, chez la Rate, le corps jaune assurant l'évolution de la grossesse est maintenu par une sécrétion hormonale d'origine pituitaire, alors que dans la deuxième moitié un facteur extrinsèque à l'hypophyse est nécessaire, qu'il soit plus ou moins voisin de la sécrétion pituitaire. Il y a eu « suppléance » exercée probablement par la corne gravide. Le mécanisme de cette intervention pituitaire sera étudié plus loin (Cf. page 12).

2° — Rôle de la corne gravide : L'état gestatif de l'ovaire dépend de la présence de la corne gravide; en effet l'ablation des cornes gestantes entraîne l'effondrement des corps jaunes gestatifs et des structures sous leur dépendance (Klein [1938]).

M. Klein en 1935 étudie la corne gravide en cherchant à préciser le rôle qui lui revient dans l'arrêt du cycle ovarien au cours de la gestation.

L'utérus gravide est supprimé entre le 11^{e} et le 18^{e} jour de la grossesse; 6 jours après les animaux sont sacrifiés. L'étude de la muqueuse vaginale constitue un test fidèle de l'activité ovarienne. A ce moment l'épithélium vaginal est pavimenteux stratifié, à couches superficielles kératinisées. Or à cette époque de la gestation, l'épithélium devrait être mucifié, c'est donc que l'ovaire a repris son activité. Donc la suppression de la corne gravide a levé le frein qui bloquait le cycle ovarien.

On voit que l'un des rôles de la corne gravide est de suspendre le cycle ovarien au moment de la présence d'un corps jaune. Si la corne utérine maintient le corps jaune c'est donc qu'elle exerce une action lutéotrophique.

Cependant il reste à trouver quel est le facteur responsable de cette activité lutéotrophique parmi les éléments de la corne gravide, c'est-à-dire : *le fœtus, le déciduome ou placenta maternel, le placenta fœtal.*

— *Rôle des embryons :* En 1912 Weymeersch pratique l'ablation des embryons, avec un succès plus ou moins relatif. Ce fut M. Klein (1933) qui utilisa à une grande échelle cette technique pour étudier l'influence des embryons sur l'évolution de la grossesse, chez la Lapine.

Chez la Rate, M. Klein (1935) effectue l'ablation des embryons au cours de la deuxième moitié de la gestation.

Les embryons sont prélevés, sans léser le placenta, du 11e au 18e jour de la gestation, et les animaux sont sacrifiés 5-6 jours après. Les placentas sont bien insérés et l'image microscopique ne montre aucune dégénérescence tissulaire.

Dans ces conditions l'épithélium vaginal montre un aspect mucifié identique à celui de la grossesse normale au 19e jour. Donc malgré l'ablation des embryons, l'état gestatif est maintenu; c'est donc que les embryons n'ont aucune influence sur l'évolution normale de la grossesse.

— *Rôle du déciduome maternel :* Si l'on essaye d'assigner un rôle au déciduome maternel par un artifice expérimental : c'est-à-dire si l'on réalise un déciduome sur la corne stérile d'une grossesse unilatérale, puis si l'on enlève la corne gravide, dès que le déciduome est constitué et malgré sa présence le vagin ne présente plus la mucification typique de la gestation (Mayer inédit).

Le déciduome ne maintient donc pas la grossesse.

Il ne reste donc plus que le placenta fœtal à être responsable du rôle sécrétoire mis en évidence dans l'expérience précédente.

— *Rôle du placenta fœtal :* Le placenta fœtal reste le dernier élément utérin à examiner et le seul à qui l'on puisse, par exclusion, attribuer le rôle lutéotrophique de la corne gravide. Si au cours d'expériences d'ablation d'embryons, on décolle les placentas, les structures gravidiques involuent. De même, si l'inter-

vention est pratiquée au voisinage du terme, on assiste souvent à l'avortement et aussi à l'involution des structures gravidiques (Klein [1935]).

La castration effectuée au 12e jour, provoque le plus souvent une dissociation fœto-placentaire (Cf. page 34); à ce moment l'utérus n'héberge que les formations placentaires (fig. 22); le fœtus est mort et en résorption dans la cavité utérine. Dans tous les cas les structures gravidiques sont maintenues. Les premières observations furent celles de Selye et Mc. Keown (1935), puis de Courrier et Kehl (1938) chez le Lapin.

Encore récemment, la physiologie gestative du Rat était classée chez les animaux pour lesquels l'ovaire est indispensable à l'évolution de la gravidité.

Il semble qu'il faille réviser cette façon de voir. L'ovaire est nécessaire pendant toute la gestation à l'évolution d'une grossesse normale, c'est-à-dire avec fœtus viables. Pourtant, si la castration entraîne la mort fœtale et la dissociation fœto-placentaire, la gestation pour autant, continue son évolution jusqu'au part. On voit donc par le procédé de la dissociation fœto-placentaire que le rôle lutéotrophique de la corne gravide peut être décerné au placenta fœtal.

C. — LES PROBLÈMES POSÉS PAR L'EXPÉRIMENTATION

Les résultats de la castration bilatérale varient suivant les espèces et les animaux auxquels on s'adresse (Cf. page 55). Quoi qu'il en soit on peut grouper ces résultats en deux grandes catégories :

— une première catégorie réunit les animaux chez lesquels la castration est compatible avec l'évolution plus ou moins normale de la gestation;

— une deuxième catégorie groupe les animaux chez lesquels la castration est incompatible avec l'évolution de la grossesse.

Dans les deux cas, le problème se pose de savoir par quels mécanismes s'effectue le maintien de l'évolution de la grossesse.

Le maintien de la grossesse après castration pose le problème d'une suppléance du déficit ovarien consécutif à la castration.

Comme on l'a vu précédemment (Cf. page 7), les hormones

ovariennes de nature stéroïde, tiennent sous leur contrôle la réalisation de l'équilibre gravidique. De plus un certain nombre de corps différents des hormones ovariennes peuvent intervenir dans l'équilibre gestatif notamment les corps androgéniques et les corps surrénaliens.

Après la castration, au cours de la gravidité, le placenta représente le seul organe permanent et la question se pose de savoir si cet organe intervient dans l'équilibre en *suppléant le déficit ovarien consécutif à la castration par la sécrétion de stéroïdes ovariens, ou de corps voisins : androgènes, stéroïdes surrénaliens.*

III. — L'ACTIVITÉ SÉCRÉTOIRE DU PLACENTA DE RAT

A — RECHERCHE ET LOCALISATION MORPHOLOGIQUES DE L'ACTIVITÉ SÉCRÉTOIRE DU PLACENTA DE RAT

1° — Le placenta du Rat et sa classification mophologique

L'étude morphologique et histologique du placenta de Rat nécessite une définition préalable de l'ordre placentaire auquel il appartient, de son mode d'implantation et du type histologique dans lequel on peut le classer.

Le Rat appartient au groupe des mammifères placentaires du type déciduate, chez lequel une partie plus ou moins importante et plus ou moins modifiée de la muqueuse utérine, dénommée « caduque » ou décidue, est arrachée, lors de la parturition.

1 — *LA MORPHOLOGIE GÉNÉRALE DU PLACENTA*

Le placenta du Rat est de type discoïdal (Cf. fig. 1). Il occupe une portion seulement du chorion, sous la forme d'une calotte sphérique ou discoïdale coiffant un des pôles de l'œuf.

Fig. 1 - Aspect macroscopique du complexe fœto-placentaire du rat

Chez le Rat, l'implantation ovulaire est excentrique et l'on peut en trouver d'excellentes images du début de la gestation jusqu'au 8e jour, à partir duquel, les deux muqueuses se rejoignent et offrent l'aspect trompeur d'une implantation interstitielle.

En effet, au début du développement, l'œuf se glisse au fond d'une crypte utérine et commence son développement en utilisant l'embryotrophe glandulaire d'abord, puis érode les vaisseaux, et devient hémotrophique.

Au fur et à mesure que le volume de l'œuf augmente, le pôle de l'épithélium de surface, contigu à la lumière est repoussé vers la paroi opposée, où il vient se souder, et dès lors, on ne trouve plus de limite nette entre les deux parois utérines.

On peut enfin définir histologiquement le type placentaire auquel appartient le placenta de Rat, en étudiant les rapports existant entre les éléments fœtaux et les éléments maternels.

L'épithélium trophoblastique doublé d'une couche de mésoblaste formant un chorion, se met en rapport avec la muqueuse utérine. Pendant ce temps, le mésoblaste de l'allantoïde de l'embryon qui, fait particulier chez le Rat, est purement mésoblastique (il ne représente en effet que la partie conjonctive du diverticule allantoïdien), vient s'accoler à la lame mésoblastique choriale et lui amène des vaisseaux, l'ensemble constituant la villosité choriale; les rapports histologiques des divers éléments permettent de définir le type placentaire : c'est ainsi que l'on définit le placenta du Rat comme appartenant au type hémo-chorial, c'est-à-dire que :

— le trophoblaste ayant détruit presque toute la muqueuse utérine, y compris les parois vasculaires maternelles, les villosités choriales plongent dans les lacunes sangui-maternelles, sans paroi propre. Si bien que Mathias Duval a pu figurer ce type comme « une hémorragie maternelle enkystée dans l'ecto-placenta fœtal „.

En définitive, le placenta du Rat est :

— morphologiquement, du type discoïdal et excentrique (fig. 1);

— histologiquement, il est hémochorial.

Le placenta du Rat n'est pas un organe statique, il subit tout au long de sa vie des modifications profondes. On peut distinguer 2 phases essentielles dans l'évolution placentaire :

— une phase d'installation des structures qui débute à la nidation

ovulaire par le développement trophoblastique du blastocyste, c'est-à-dire aux environs du 6e jour et s'étend jusqu'au moment où ces villosités trophoblastiques constituent « l'organe placentaire ou placenta »; c'est-à-dire jusqu'au 9e jour environ.

— une phase d'évolution du placenta qui débute au 9e jour s'étend jusqu'au part. Cette phase est caractérisée par l'utilisation des structures placentaires par le fœtus, et est marquée par une constance relative de ces structures tout au long de cette période, bien que des remaniements cytologiques se manifestent encore dans le tissu placentaire.

Fig. 2 - Structure anatomo-miscroscopique du placenta de rat au douzième jour. 1 = séreuse; 2 = couche musculaire; 3 = couche de cellules déciduales; 4 = couche des cellules géantes trophoblastiques; 5 = couche des petites cellules trophoblastiques; 6 = labyrinthe; 7 = vaisseaux allantoïdiens.

Comme exemple de structure placentaire, la figure 2 permet de comprendre la structure anatomo-microscopique de cet organe au cours de la 2e phase (la plus caractéristique) de l'évolution, c'est-à-dire aux environs du 12e jour.

En allant de l'extérieur vers le centre de la formation on rencontre la paroi utérine séreuse et musculaire, la couche des cellules déciduales du chorion utérin, la couche dite des cellules géantes trophoblastiques, la couche dite des petites cellules trophoblastiques, le labyrinthe vasculo-trophoblastique, la couche des vaisseaux allantoïdiens puis l'ensemble des enveloppes fœtales et le fœtus lui-même.

En limitant strictement l'étude histologique aux dérivés du trophoblaste on approfondira surtout l'examen des éléments cellulaires suivants : petites cellules trophoblastiques, cellules géantes trophoblastiques, en faisant abstraction des cellules déciduales, des vaisseaux allantoïdiens, des éléments de la paroi utérine.

2 — *CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES DES CELLULES GÉANTES TROPHOBLASTIQUES*

Les cellules géantes sont les premiers éléments trophoblastiques apparus, elles appartiennent au trophoblaste primaire de Mathias Duval. Elles présentent une affinité particulière pour les vaisseaux sanguins et jouent un rôle d'érosion. De plus, elles se trouvent toujours situées à la périphérie de l'organe; pour Mathias Duval, il semble donc que c'est là une loi générale pour l'œuf du type Rat-Souris, que toute la périphérie de ses annexes fœtales arrive à être constituée par des cellules trophoblastiques géantes.

L'étude morphologique de ce type cellulaire a été réalisé au moyen de certaines techniques histochimiques et du microscope électronique afin de rechercher une éventuelle activité sécrétoire.

a) ETUDE PAR LES MÉTHODES HISTOCHIMIQUES

Chondriome. — Dans les cellules géantes trophoblastiques, le chondriome se présente sous forme de mitochondries réparties inégalement dans le cytoplasme.

Appareil de Golgi. — Au cours de différentes étapes de l'évolution structurale du placenta, l'appareil de Golgi semble présenter une morphologie constante. Le plus souvent, il apparaît

dans les cellules géantes trophoblastiques sous forme de granulations, plus ou moins volumineuses, situées dans le cytoplasme et en situation périnucléaire (fig. 3).

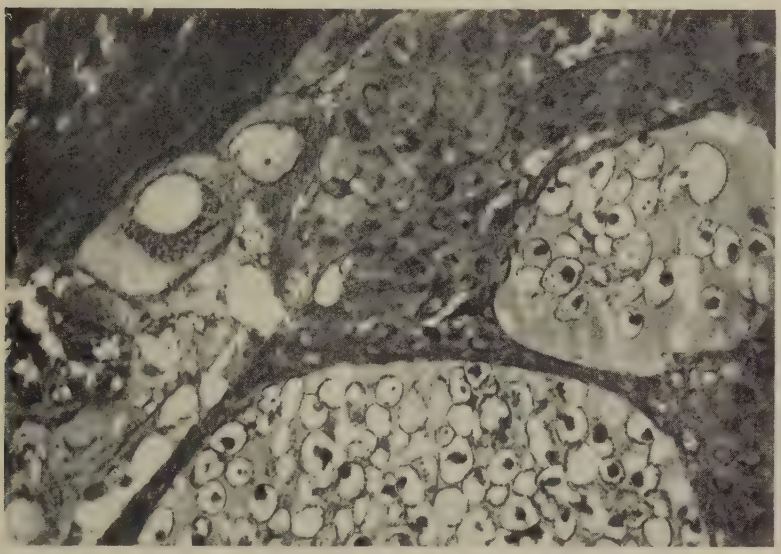


Fig. 3 - Appareil de Golgi périnucléaire dans les cellules géantes trophoblastiques; diffus dans les petites cellules trophoblastiques et condensé dans les cellules déciduales. Coloration Da-Fano. G = 150x.

Graisses. — Pour des raisons d'interprétation, seule a été envisagée l'étude des graisses osmiophiles et soudanophiles. Les colorations au Soudan III, ou au Noir Soudan, ont donné des images morphologiquement peu différentes. Ces résultats sont en accord avec ceux de Wislocki et collaborateurs (1946). Dans les placentas de 10, 15 et 18 jours, on note la présence dans les cellules géantes trophoblastiques d'un grand nombre de gouttelettes, plus ou moins volumineuses, de graisses soudanophiles. Ces inclusions lipidiques cytoplasmiques abondent d'autant plus que l'on se rapproche de la zone d'érosion du placenta. La même localisation cytologique se retrouve pour les graisses osmiophiles. dont la présence est importante et facilement lisible, surtout dans la zone marginale du placenta. Ces résultats se rapprochent de ceux énoncés par de nombreux auteurs (Cf. Wislocki [1946]).

Glycogène. — On met en évidence dans le cytoplasme des cel-

lules géantes trophoblastiques des placentas de 12 à 15 jours, une fine répartition de substances colorables par les différentes techniques examinées précédemment. Cette localisation a déjà été signalée par Wislocki. Ces gouttelettes de glycogène sont localisées à une partie seulement du cytoplasme (sans doute par fuite de la substance devant le fixateur). Cette localisation discrète est opposée à la présence importante de glycogène dans les cellules déciduales.

Cétones. — La détection histochimique des cétones a été toujours négative dans ces cellules trophoblastiques.

Fer. — La méthode de Turnbull, au bleu de prusse, permet de localiser au 12e jour et dans certaines cellules géantes trophoblastiques un délicat réseau de granulations bleues, dont Wislocki attribue la réaction à la présence de Fer.

Calcium. — La microincinération effectuée sur des coupes de placenta d'âges différents, met en évidence des cendres blanches assez abondantes intra-cytoplasmiques, peut être dues à la présence de Calcium. Dans les noyaux des mêmes cellules, des cendres jaune orangé témoignent de la présence de Fer.

Fluorescence. — L'irradiation des coupes avec des rayons ultraviolets, met en évidence une fluorescence primaire, intense dans les cellules géantes trophoblastiques. Comme le dit Wislocki il est impossible d'attribuer avec précision cette fluorescence primaire à une substance définie (stéroïdes ou chromolipoïdes ?).

Acides nucléiques. — *Acide ribonucléique :* La présence d'acide ribonucléique a été vérifiée sur des placentas prélevés à différentes époques de la gestation. Ceci rejoint les observations de Alden (1948), Wislocki et Collaborateurs (1946). Mais il semble d'après l'intensité de la réaction que la teneur en acide ribonucléique soit très faible au niveau de cet élément.

Acide désoxyribonucléique : La recherche de l'acide désoxyribonucléique a permis de mettre en évidence, dans la zone de nécrose et de jonction utéro-placentaire, la présence de cellules géantes nécrosées, à noyaux tourmentés picnotiques, morcelés, dans lesquels la membrane nucléaire a disparu, et dont les fragments nucléaires se trouvent dispersés en plein cytoplasme. Ces cellules ont perdu toute individualité et sont réduites à une bande étroite d'acide désoxyribonucléique, ce sont des fragments nucléaires.

Phosphatases. — Les phosphatases alcalines sont particulièrement abondantes dans le cytoplasme et le nucléole des cellules géantes trophoblastiques situées dans la zone de jonction utéro-placentaires ainsi que dans les cellules au contact des ilôts de cellules déciduales.

b) ETUDE PAR LE MICROSCOPE ELECTRONIQUE

Dans nos observations, nous n'avons jamais pu mettre en évidence une activité sécrétoire quelconque par ce moyen. Ceci semble opposer les 2 types de cellules trophoblastiques. En effet, comme nous le verrons, la petite cellule possède un ergastoplasme très abondant.

3 — *CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES DES PETITES CELLULES TROPHOBLASTIQUES*

Les petites cellules trophoblastiques représentent la 2e poussée cellulaire et constituent « le trophoblaste définitif ». La couche des petites cellules trophoblastiques est immédiatement sous-jacente à la couche des cellules géantes, en s'étendant vers le centre de la formation, elles s'intriquent avec des vaisseaux allantoïdiens et utérins pour constituer le labyrinthe. Ce labyrinthe possède une structure très voisine de celle d'une glande endocrine.

L'étude histologique fine a permis à Mathias Duval de suggérer que le placenta possède une structure analogue à celle du foie. En effet, la morphologie a permis de voir que les éléments cytologiques, trophoblastiques baignent entre deux circulations différentes, tout comme les travées de Remak du foie. *S'il est évident que ces éléments cellulaires trophoblastiques jouent le rôle de lieu d'échange tout comme les cellules hépatiques, ne joueraient-ils pas également un rôle sécrétoire ?* L'étude histologique et histochimique de ces cellules trophoblastiques permettra peut-être de répondre à cette question.

a) PAR LES MÉTHODES HISTOCHIMIQUES

Chondriome. — Dans ce type cellulaire le chondriome se présente sous la forme de fines granulations dispersées dans le cytoplasme.

Appareil de Golgi. — L'appareil de Golgi des petites cellules trophoblastiques se présente sans polarité cytoplasmique, à l'inverse de ce que l'on peut observer dans le cytoplasme des cellules géantes. Dans les cellules trophoblastiques endovasculaires que l'on observe dans les vaisseaux de la sérotine, l'appareil de Golgi est particulièrement abondant, sous forme de fines granulations cytoplasmiques.

Graisses. — Les graisses soudanophiles et osmiophiles sont particulièrement abondantes dans la région labyrinthique où on les trouve, le plus souvent, au contact des vaisseaux fœtaux et maternels.

Glycogène — Cétones — Fer — Calcium. — Dans les petites cellules trophoblastiques les détections histochimiques de ces différentes substances, recherchées par les techniques appropriées, ont toujours été négatives.

Fluorescence. — La fluorescence primaire que nous avons déjà remarquée dans les cellules trophoblastiques géantes, est particulièrement intense dans la région constituée de petites cellules trophoblastiques et se manifeste encore, bien que plus discrètement, dans la région labyrinthique.

Acide ribonucléique : La recherche de l'acide ribonucléique au niveau des petites cellules trophoblastiques a permis de constater une réaction positive importante, vérifiée par l'épreuve à la ribonucléase. Cette réaction est encore intense dans les cellules trophoblastiques constituant le labyrinthe et paraît avoir son maximum aux environs du 12^{e} jour.

Acide désoxyribonucléique : Aucune localisation dans cette variété cellulaire spéciale de cet élément n'a pu être décelée.

b) PAR LE MICROSCOPE ELECTRONIQUE

Le microscope électronique permet de déceler une fine structure au niveau des petites cellules trophoblastiques, rappelant les formations décrites par Dalton (1951), Bernhard, Haguenau, Gautier et Oberling (1952), Oberling (1952) dans le foie; Gautier et Diomede-Fresa (1953) dans les glandes salivaires; Braunsteiner et coll. (1953) dans les cellules thyroïdiennes. Ces éléments à allure feuilletée, formés d'unités linéaires, concentriques les unes aux autres en bulbe d'oignon, ou parallèles entre elles (fig. 4 - 5)

rappellent, comme le font remarquer Oberling, Bernhard, Gautier et Haguenau (1953), les structures décrites par Garnier et Bouin (1905) sous le nom d'ergastoplasme et que Hertwig appela plus tard chromidies. La disposition intracytoplasmique de ces filaments est facilement reconnaissable et permet d'observer les

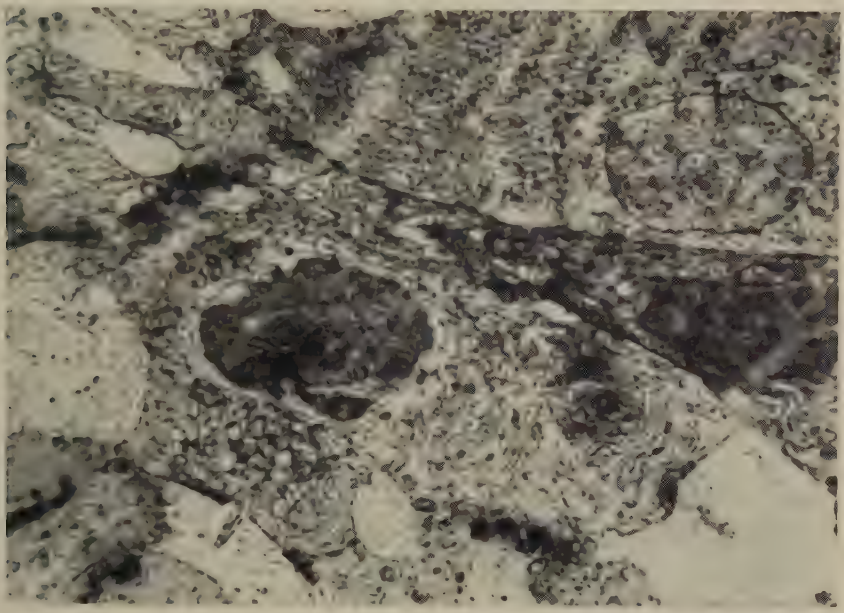


Fig. 4 - Placenta de rat au douzième jour de la gestation. Microscopie électronique. Petite cellule trophoblastique. Noter la présence de l'ergastoplasme sous forme d'éléments tourbillonnants en plein cytoplasme.

rapports entre ceux-ci et les éléments mitochondriaux que l'on peut discerner dans le cytoplasme des cellules envisagées. Les différentes cellules examinées ne possèdent pas toutes des éléments filamenteux. En effet, il n'est pas rare de rencontrer quelques cellules à cytoplasme clair, sans aucune structure interne, dont l'aspect peut faire penser à la possibilité d'un cycle sécrétoire et peut représenter une phase de l'activité cellulaire. De plus on trouve une formation nucléaire importante à considérer : le nucléole dont les cellules trophoblastiques possèdent des exemplaires volumineux, à structure pelotonnée.

Les formations filamenteuses que le microscope électronique met en évidence dans le cytoplasme des cellules trophoblastiques,

sont comparables à celles qu'ont signalées Dalton, Oberling, Braunsteiner et collaborateurs, dans différents organes.

Ces formations sont en rapport avec la présence d'acides ribonucléiques et constitueraient l'ergastoplasme des anciens auteurs. Ainsi, la petite cellule trophoblastique de Rat satisfait

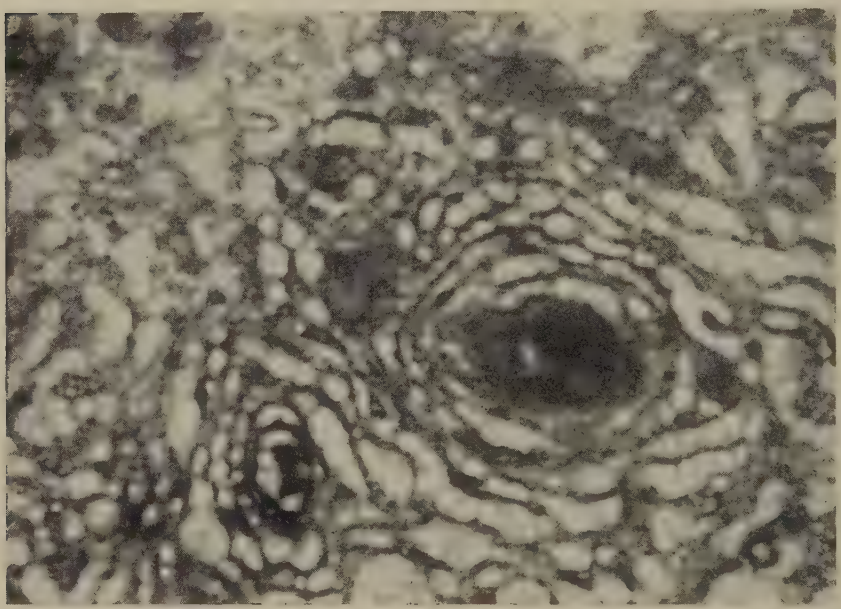


Fig. 5 - Placenta de rat au douzième jour de la gestation. Microscope électronique. Ergastoplasme des petites cellules trophoblastiques vu à un très fort grossissement.

à toutes les conditions requises pour une éventuelle activité sécrétoire : richesse du chondriome sous sa forme active (mitochondries), teneur élevée en acide ribonucléique enfin rapport de la cellule avec les vaisseaux fœtaux et maternels, rappelant comme le soulignait Mathias Duval l'organisation hépatique.

2° — Signification de cette activité sécrétoire

On discutera particulièrement la signification de la présence d'acide ribonucléique dans le placenta. Pour Dempsey et Wislocki (1945) les acides ribonucléiques mis en évidence dans le placenta humain serviraient à la synthèse des protéines constituant les

gonadotrophines. De même Alden (1948) pense que chez le Rat, la présence d'acide ribonucléique signerait en partie, l'éventuelle synthèse d'hormones chorioniques. L'intervention des acides ribonucléiques dans la synthèse protéinique a été étudiée par de nombreux auteurs, notamment Brachet (1940), Desclin (1940), Greenstein (1944), et tout récemment par Casperson (1950), puis Jacquot (1953).

En faveur d'une éventuelle synthèse protéinique effectuée par le placenta de Rat, on peut invoquer :

— la présence dans les petites cellules trophoblastiques de un ou plusieurs nucléoles, particulièrement volumineux à structure réticulée.

Cet argument morphologique est important à considérer car pour certains auteurs dont Casperson (1950) le nucléole interviendrait dans la synthèse protéique « the increase of nucleolar masses is a most conspicuous phenomenon during cytoplasmic protein synthesis » (Casperson [1950], p. 107).

Cet auteur signale que dans les cellules qui n'élaborent pas de protéines cytoplasmiques, le nucléole est très petit, parfois même absent.

A cette observation s'ajoute un argument expérimental qui montre que les acides ribonucléiques sont toujours présents dans les placentas d'animaux chez lesquels on pratique l'ablation des embryons. En effet, nous avons réalisé des ablations fœtales et des dissociations fœto-placentaires, et vérifié que les acides ribonucléiques (de même que d'autres substances : glycogène, graisses, etc...), peuvent encore être mis en évidence après l'opération. Ceci semble montrer que, en l'absence d'embryons, des protéines sont probablement élaborées, bien qu'elles ne soient pas utilisées par l'embryon.

Si les signes cytologiques d'activité du trophoblaste existent indubitablement, il est difficile de dire, d'après les résultats des méthodes morphologiques, s'ils sont liés à l'activité métabolique de la « barrière placentaire „ ou à l'activité endocrine du trophoblaste. Car il est possible que même, après l'élimination expérimentale de l'embryon, le placenta continue à métaboliser des substances dont bénéficierait le fœtus si l'expérimentation ne l'avait supprimé.

D'autres méthodes sont nécessaires pour éclaircir le problème.

Nous examinerons donc dans le chapitre suivant l'apport des méthodes histophysiologiques que nous avons mises en œuvre, pour confirmer une éventuelle activité sécrétoire de type protéique, soupçonnée grâce aux méthodes morphologiques.

B. — RECHERCHE ET IDENTIFICATION PHYSIOLOGIQUES DE L'ACTIVITÉ SÉCRÉTOIRE DU PLACENTA DE RAT

L'exposé des problèmes purement morphologiques de la grossesse, ceux qui se posent physiologiquement pour comprendre l'équilibre hormonal de la grossesse chez la Rate nous ont montré que le placenta fœtal du Rat jouait un rôle sécrétoire.

Cette activité sécrétoire doit maintenant être explorée par les méthodes histophysiologiques afin de savoir si cette activité intervient directement dans l'équilibre hormonal gravidique (en sécrétant des substances ovariennes ou voisines) ou bien si elle intervient indirectement dans l'équilibre hormonal gravidique par un mécanisme lutéotrophique dont nous avons exposé la nécessité au début de ce travail.

1° — Intervention directe du placenta de Rat dans l'équilibre hormonal gestatif

La castration au cours de la grossesse a posé un certain nombre de problèmes concernant l'origine des stéroïdes nécessaires à l'évolution normale de la gravidité. La castration bilatérale peut être compatible chez la Rate, avec la persistance de l'évolution de fruits intra-utérins, mais on assiste généralement à des contractions utérines provoquant soit la mort du fœtus avec persistance intra-utérine des placentas, soit des compressions fœtales aboutissant souvent à des déformations de la tête ou des membres (Courrier et Colonge [1950], Mayer et Canivenc [1951]). Tout se passe comme si l'utérus, en l'absence des ovaires, n'était pas capable de permettre l'expansion utérine indispensable à la croissance des fœtus. Cette adaptation est régie par la présence dans l'économie d'un certain taux de progestérone.

Comme la castration chez la Rate provoque une rétraction utérine mais n'aboutit pas à la résorption complète de la grossesse comme chez la Lapine, on peut supposer que le taux d'hor-

mone responsable de l'inertie utérine baisse à la suite de la castration, mais ne tombe pas à zéro, puisque l'ovariectomie ne provoque pas l'arrêt de la grossesse.

Dès lors se posent les problèmes de la nature et de l'origine de cette persistance permettant ces grossesses partielles. S'agit-il de progestérone ou de corps progestéromimétiques ? Son origine est-elle à rechercher dans les glandes surrénales ou dans le placenta ? Autant de questions auxquelles doit répondre la méthode expérimentale.

a) *L'HYPOTHÈQUE SURRÉNALIENNE*

Avant d'aborder le problème de l'origine placentaire de la progestérone ou de corps progestéromimétiques, il faut éliminer un rôle éventuel de la cortico-surrénale, dont certains stéroïdes sont voisins de la progestérone au point de vue formule chimique et activité biologique.

Le problème de l'intervention de la cortico-surrénale au cours de l'évolution de la grossesse après castration, peut être exploré par la surrénalectomie chez la Rate gestante castrée. Ce rôle éventuel des corticostéroïdes implique également l'examen de l'action corticotrope du placenta soit directe soit indirecte, par l'intermédiaire de la glande pituitaire.

L'hypothèse d'une intervention de la cortico-surrénale dans l'équilibre gestatif repose sur un certain nombre d'arguments morphologiques, hormonaux, chimiques et physiologiques.

ARGUMENTS MORPHOLOGIQUES. — Pour E. Witschi (1951), pour Celestino da costa (1953), la région cœlomique donne naissance à la cortico-surrénale et à l'ébauche gonadique (testicules, glande thécale de l'ovaire). En plus de cette origine commune, un certain nombre d'aspects morphologiques permet de penser que cortico-surrénale et ovaire ont des inter-actions plus ou moins importantes, notamment au cours de la gestation.

Durant cette période en effet, la cortico-surrénale présente une hypertrophie nette, signalée par Guieysse Pélissier (Cf. Courrier [1953]) en 1903, puis par Watrin (1914) chez la Lapine, par P. Delost (1953), qui signale que chez le Campagnol gravide, le poids des surrénales est presque doublé.

Le fait le plus important de ces variations morphologiques a

été signalé par Watrin, qui constate que chez la Lapine, le cortex surrénalien seul est augmenté. Ces variations vont-elles de pair avec une participation surrénalienne à l'équilibre gravidique ou en d'autres termes, la surrénale peut-elle suppléer l'ovaire ?

La réponse sera fournie par l'étude des arguments biologiques.

ARGUMENTS BIOLOGIQUES. — La désoxycorticostérone et la progestérone ont des actions pharmacologiques voisines, et deux faits expérimentaux permettent de le démontrer.

D'une part on peut réaliser des phénomènes progestatifs par des injections de désoxycorticostérone; d'autre part la progestérone permet, dans certaines conditions la survie chez les animaux surrénalectomisés. Déjà en 1939 R. Courrier puis Robson (1939) observaient une action progestative nette de la Doca. Cette hormone permet à de fortes doses la nidation et l'évolution de la gestation chez l'animal castré. Hisaw et Velardo (1951) ont obtenu le déciduome traumatique chez le Rat par la Doca, et Marois (1953) chez le Cobaye. Chez le Chat Robson et Sharaff (1951) ont obtenu une stimulation locale de la muqueuse utérine par un implant de désoxycorticostérone. Chez le Cobaye, Marois (1953) montre que cette substance déposée dans l'utérus, déclenche le relâchement de la symphyse pubienne. Une hypothèse séduisante pour expliquer cette action progestéronique, est de penser que la désoxycorticostérone agit ainsi parce qu'elle est transformée en progestérone (Cf. Courrier et Colonge [1952]).

La progestérone ne serait pas la seule hormone ainsi « mimée » par le cortex surrénal; en effet un certain nombre d'expériences plaident en faveur d'une sécrétion d'œstrogènes par cet organe. Les plus récentes expériences sont celles de Weinstein, Schiller et Charipper (1950), qui réalisent des transplantations de cortex dans l'utérus d'une Rate castrée et obtiennent une prolifération endométrale et une kératinisation vaginale.

Le second argument permettant de supposer une identité d'action entre hormones ovariennes (progestérone notamment) et hormones cortico-surrénaliennes, est représenté par le test de survie chez les animaux surrénalectomisés. La Chatte gravide a une survie plus longue après surrénalectomie que les animaux normaux. Chez le Rat, Mac Keown et Spurrel (1940) ont retrouvé les mêmes effets expérimentaux. La résistance de la femelle gestante est due à la présence des corps jaunes fonctionnels (la pseudo-

grossesse augmente également la survie (Cf. Watrin [1914]) et c'est la progestérone qui là encore intervient dans ce processus (Gaunt et Hays [1938], Collings [1941]). On voit donc que les arguments hormonaux permettent de supposer une similitude d'action biologique de la progestérone et de la Doca. Ces arguments ne sont pas les seuls; il s'y ajoute les arguments d'ordre chimique.

ARGUMENTS CHIMIQUES. — La figure N° 6 montre la ressemblance de structures moléculaires qui permet à un certain nombre d'auteurs (Cf. Courrier 1953) de rapprocher la progestérone et la Doca.

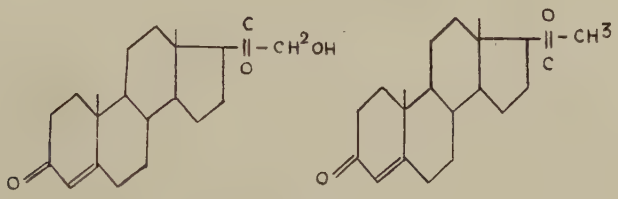


Fig. 6 - Structures chimiques comparées de la désoxycorticostérone et de la progestérone.

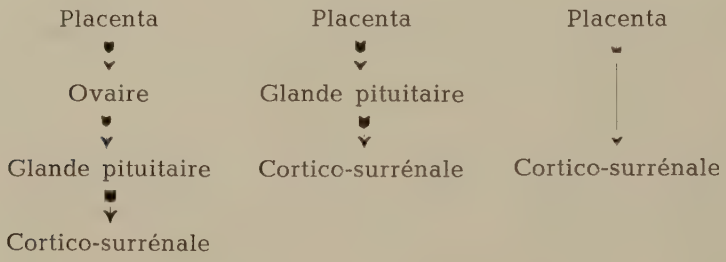
ARGUMENTS PHYSIOLOGIQUES. — On a vu les arguments morphologiques, biologiques et chimiques qui permettent de rapprocher les deux organes : cortico-surrénale d'une part, et ovaire d'autre part. Les arguments physiologiques que l'on va exposer tendent à étudier l'intervention de la surrénale dans l'équilibre gestatif au cours de la gravidité en formulant l'hypothèse que le placenta pourrait agir sur la surrénale par « une hormone spécifique sécrétée par les cellules placentaires ». Récemment Jailer et Knowlton (1950) observent une activité corticotrope importante dans le placenta d'une addisonnienne et les derniers travaux sur la question d'une éventuelle sécrétion d'A.C.T.H. placentaire permettent de penser qu'un certain nombre d'espèces animales possèdent cette hormone dans le placenta (Cf. Courrier [1953].

Chez le Rat le problème a été envisagé par Greer (1949). Pour cet auteur la présence de placenta chez une femelle gestante hypophysectomisée n'empêche pas l'involution des surrénales provoquée généralement par cette intervention. Dans l'étude expérimentale qui va suivre on s'est attaché à envisager les rela-

tions de la surrénale et de l'état gestatif chez la Rate gravide et aussi l'éventuelle sécrétion d'A.C.T.H. placentaire.

1° — *Recherche des causes de l'hypertrophie de la cortico-surrénale au cours de la grossesse.* — On sait qu'au cours de la gravidité les surrénales sont hypertrophiées. Cette augmentation de poids et de volume est due à l'hypertrophie de la corticale.

Cette hypothèse peut, à priori, relever de plusieurs causes. On peut incriminer l'équilibre hormonal ovarien dont l'action peut s'exerxer sur la cortico-surrénale par l'intermédiaire de la cortico-stimuline (A.C.T.H.) pituitaire. On peut également en rendre responsable le placenta et supposer une action directe ou indirecte par l'action sur la cortico-surrénale.



La première hypothèse peut être soumise à la vérification expérimentale par la castration. La deuxième, par la castration accompagnée d'hypophysectomie.

a) *Effets de la castration sur la cortico-surrénale de la Rate gestante.* — L'ovariectomie bilatérale ne modifie guère l'image gravidique de la cortico-surrénale, à condition que subsistent des placentas vivants dans l'utérus. La taille et la structure de la surrénale ne semblent pas avoir subi de changements importants. Les transformations gestatives des glandes surrénales ne paraissent donc pas imputables à l'équilibre hormonal ovarien. Au contraire la présence de placentas vivants semble nécessaire au maintien de cette structure, car lorsque la castration s'accompagne de résorption des fruits, la cortico-surrénale perd son aspect gravidique.

Cette action placentaire s'exerce-t-elle directement, ou par l'intermédiaire de la glande pituitaire ?

b) *Effets de la castration accompagnée d'hypophysectomie.* — L'hypophysectomie est pratiquée par voie latéro-trachéale (trépa-

nation à la fraise de dentiste et aspiration de l'hypophyse). La castration bilatérale est faite par voie dorso-latérale. L'animal est mis à température constante (25°) pendant les jours suivants l'opération et sa boisson contient du sucre.

L'autopsie est pratiquée 4 jours après l'opération. Malgré la présence de fruits vivants dans l'utérus, et en particulier de placentas bien insérés, la cortico-surrénale a involué après l'hypophysectomie (poids de la surrénale : 17 mgr). Il semble donc que si le placenta est nécessaire pour le maintien de l'aspect gravidique de la cortico-surrénale, son action n'est pas directe mais s'exerce par l'intermédiaire de la glande pituitaire. Le placenta de Rate ne contient pas d'A.C.T.H. tout au moins en quantité suffisante pour empêcher l'involution des structures gravidiques de la cortico-surrénale.

2° — *La surrénalectomie au cours de la grossesse chez la Rate.* — Si la surrénale est responsable du maintien partiel de la grossesse après castration, la surrénalectomie ajoutée à la castration doit provoquer une mort rapide des placentas et des fœtus.

Nous avons pratiqué chez les Rates gestantes l'ablation des deux ovaires et des deux surrénales entre le 12e et le 14e jour de la grossesse.

Dans la plupart des cas (les animaux n'ont pas reçu de chlorure de sodium) les animaux sont morts entre 2 et 5 jours après l'opération. Chez un certain nombre d'animaux, les grossesses ont été résorbées, d'autres enfin ont avorté. Seules ont été retenues pour cette étude les Rates dont les placentas ont été retrouvés dans l'utérus. Dans les délais de survie obtenue, la structure des effecteurs est semblable à celle observée après castration au cours de la grossesse : la muqueuse vaginale a le même aspect et la glande mammaire présente une abondante montée laiteuse. Il ne semble donc pas que la surrénale apporte la quantité d'hormone progestative permettant le maintien partiel de la grossesse, d'autant plus que l'ablation des surrénales peut retentir sur l'évolution de la grossesse, par l'intermédiaire des troubles métaboliques consécutifs à la surrénalectomie.

b) *LE PLACENTA EST-IL LA SOURCE DE STÉROÏDES ?*

Il faut envisager, une fois l'hypothèque surrénalienne levée, la possibilité de sécrétion par le placenta, de stéroïdes du type pro-

gestérone, désoxycorticostérone ou testostérone, expliquant le maintien partiel de la grossesse dans l'utérus de Rates gestantes castrées. De plus il faut examiner la possibilité de sécrétions d'œstrogènes par le placenta; en effet l'œstrogène économise la quantité de progestérone nécessaire au maintien des structures gravidiques, comme l'ont montré les travaux de Courrier et Kehl (1938) sur la synergie œstro-progestative. Il est en effet possible que si le placenta sécrète un œstrogène, celui-ci permette une grande économie dans l'élaboration de la progestérone.

A — PLACENTA ET PROGESTÉRONE

Des recherches entreprises sur différentes espèces, ont étayé l'hypothèse d'une élaboration placentaire de progestérone.

Certaines investigations plaident indirectement en cette faveur. C'est ainsi que Courrier, Kehl et Raynaud (1929) constatent que la kératinisation vaginale apparaît facilement chez le Cobaye femelle castré, après administration de 50 U. I. d'œstrone durant 3 jours, alors que la même expérience reproduite chez un Cobaye gravide castré ne provoque pas la même image vaginale. Les auteurs en concluent que la progestérone inhibitrice de l'œstrogène doit être dans ce cas située ailleurs que dans les ovaires, peut-être au niveau du placenta.

Lipschutz (1937) observe que la mucification vaginale conditionnée essentiellement par la progestérone, persiste pendant 4 semaines après la castration. Courrier (1941) fait la même remarque en ajoutant que l'ouverture de la symphyse pubienne, mécanisme régi par la synergie œstro-progestative s'accomplit normalement malgré la castration chez le Cobaye gravide.

Des faits analogues ont été observés par Courrier et Gros (1935) chez la Chatte gestante. Chez cet animal la dentelle utérine dont le maintien est conditionné par la sécrétion de progestérone persiste après castration, à condition que l'utérus renferme du tissu placentaire vivant.

Chez la Femme, certaines observations de castration après le 4^{e} mois de la grossesse ont montré que la gestation se poursuit, et plaident en faveur d'une sécrétion de progestérone probablement placentaire (Rosenkranz [1939]).

Les travaux de Pearlman et Cerceo (1952), de Pearlman et

Thomas (1953, de Butt, Morris, et Williams (1951), ont permis d'apprécier l'éventuelle sécrétion placentaire de progestérone chez la Femme. En comparant la teneur du sang maternel avec celle du sang placentaire, on s'aperçoit que cette dernière est plus élevée que la première (0,4 gamma par cm^3 dans le sang placentaire, pour 0,1 gamma dans le sang maternel), d'après la technique de Forbes. Cette observation plaide en faveur d'une sécrétion placentaire de progestérone chez la Femme.

D'autre part Browne, Henry et Venning (1939) ont examiné l'existence de prégnandiol chez 35 femmes gestantes et ont constaté des modifications de l'élimination hormonale entre le 70e et le 90e jour de la grossesse, période à laquelle le placenta prendrait le relai de l'ovaire pour la sécrétion de progestérone. Ce moment représenterait un stade critique de la grossesse où les avortements seraient particulièrement fréquents.

Il semble donc que dans différentes espèces l'élaboration placentaire de progestérone puisse être mise en évidence. En est-il de même du placenta de Rat ?

LE PLACENTA DE RAT CONTIENT-IL DES SUBSTANCES PROGESTATIVES ? - La recherche d'une substance à action progestative du type progestérone au niveau du placenta a été entreprise par différentes méthodes.

Les unes indirectes, tentent de mettre en évidence la progestérone placentaire par l'examen d'effecteurs de cette hormone (la muqueuse vaginale, le déciduome expérimental) chez des Rates castrées, mais portant des placentas vivants dans les cornes utérines. Cette méthode ne peut déceler que la progestérone circulant dans l'économie et suppose que le placenta libère dans le sang l'hormone en quantité suffisante pour influencer les effecteurs.

L'autre, directe, essaye de mettre en évidence cette hormone en transplantant du placenta au contact même des effecteurs (muqueuse vaginale de la Rate, utérus de Lapine en rut).

LE PLACENTA LIBÈRE-T-IL DE LA PROGESTÉRONE DANS LE SANG CIRCULANT ? — Au cours de la gravidité normale, la muqueuse vaginale présente un aspect typique avec un épithélium cylindrique stratifié mucipare qui est maintenu grâce à la sécrétion de progestérone par les corps gestatifs. La castration bilatérale permettra de se rendre compte chez des Rates conservant leurs

placentas vivants, malgré l'ovariectomie, si la structure vaginale plaide en faveur de la présence de progestérone dans l'organisme.

La castration bilatérale pratiquée entre le 12e et le 14e jour de la grossesse, provoque une disparition de l'épithélium vaginal pluristratifié mucipare. Six jours après l'opération, il est remplacé par un épithélium bistratifié possédant une couche superficielle légèrement mucifiée.

Les placentas qui sont souvent au nombre de 6 ou 7, ne sont pas capables de fournir suffisamment de progestérone pour maintenir les structures vaginales de la grossesse.

L'administration de progestérone à la dose de 2,5 mmg par jour chez une Rate gravide, chez laquelle on a pratiqué l'ovariectomie seule ou associée à l'ablation des cornes gravides, modifie l'image vaginale de la castration : l'épithélium se stratifie, mais ne prend pas l'aspect gravidique. L'administration de 5 mmg de progestérone par jour donne naissance à une image qui se rapproche de celle de la gravidité. Le placenta ne sécrète donc pas de progestérone pour maintenir l'image gravidique des effecteurs et pour permettre une évolution normale de la grossesse dans l'utérus.

LE DÉVELOPPEMENT GRAVIDIQUE DE LA GLANDE MAMMAIRE. — Il est régi par la sécrétion de progestérone. Que se passe-t-il après la castration chez la Rate gestante ?

Lorsque les placentas sont expulsés, la glande mammaire involue très rapidement après l'ovariectomie bilatérale. Mais lorsque les placentas restent insérés sur la paroi utérine, la glande mammaire présente une image analogue à celle d'un début de lactation (Mayer et Canivenc [1951 a - 1951 b]). Un certain nombre d'auteurs dont Newton, Lits et Beck, travaillant sur la Souris, Selye, Collip et Thomson (1935) sur le Rat, ont interprété cette image comme la preuve d'une persistance de progestérone dans l'organisme après la castration et dont l'origine serait à rechercher dans le placenta. Haterius castre des Rates gravides et élimine tous les embryons sauf un seul, mais laisse tous les placentas dans l'utérus. Le fœtus qui a été préservé continue son développement malgré l'ovariectomie. Haterius dans une première interprétation suppose que les placentas laissés in situ ont élaboré suffisamment de progestérone pour faire vivre et se développer un fœtus, alors qu'un seul placenta est insuffisant.

Mais l'on sait (Courrier et Colonge [1950], Mayer et Canivenc [1951 a et b]) que chez la Rate, des fœtus et des placentas peuvent survivre et se développer en l'absence d'ovaires et qu'il peut subsister dans ce cas autant de fœtus que de placentas. Les phénomènes ne peuvent donc s'expliquer par l'éventuelle sécrétion de progestérone, d'autant plus que dans des expériences plus récentes, Haterius et Kempner (1939) ont montré que le mécanisme de survie de l'unique fœtus n'est pas dû à la présence de placentas vivants car le remplacement de toutes les autres masses fœto-placentaires par des boules de paraffine, permet le développement du fœtus laissé en place après la castration.

Cependant, l'image de la glande mammaire est difficile à interpréter, car tous les acini sont déplissés au maximum et sont gorgés du produit de sécrétion. Le parenchyme a-t-il continué son développement et les acini se sont-ils multipliés en l'absence d'ovaires ? Il est difficile de l'affirmer et même s'il en était ainsi, on ne peut en conclure que le placenta sécrète de la progestérone, car il se peut que la prolactine, indiscutablement libérée au cours de l'expérience, possède un effet morphogène sur la glande mammaire.

L'utilisation des réactions déciduales permet-elle également l'exploration de la présence de progestérone après castration chez la Rate gestante ?

L'apparition et le maintien du déciduome sont régis par l'équilibre hormonal progestatif ou gestatif. Si les conditions d'apparition du déciduome expérimental ont été étudiées, les données concernant son maintien sont plus rares.

Le déciduome expérimental n'apparaît que lorsque l'endomètre est imprégné de progestérone. Il est impossible de l'obtenir au cours de la phase du corps jaune cyclique (Long et Evans [1922]), durant laquelle la progestérone n'est pas libérée, tout au moins en quantité suffisante pendant assez longtemps. Au contraire il est facilement obtenu au cours de la pseudo-grossesse, chez la Lapine (Hammond [1917], Brouha [1934]) et chez le Rat (Evans [1923 - 1924]), de la grossesse chez le Cobaye (Lœb [1907]), la Lapine (Klein et Mayer [1946]), de la lactation chez la Rate (Corner et Warren [1919]), trois états durant lesquels les corps jaunes sont florides et fonctionnels. Le même déciduome peut être obtenu après administration de doses répétées d'extrait pituitaire provoquant l'apparition de corps jaunes fonctionnels. Outre la

présence de progestérone, l'apparition du déciduome exige un délai chronologique précis. Courrier et Kehl (1930) chez le Lapin, Selye et Mc. Keown chez le Rat, ont montré que le déciduome n'était possible qu'entre le 5e et le 9e jour de la gravidité.

Recherches sur l'apparition et le maintien du déciduome chez la Rate gestante castrée. — Une première série d'expériences porte sur la possibilité d'apparition d'un déciduome expérimental chez la Rate gravide après castration. Des Rates en gestation unilatérale sont castrées entre le 12e et le 14e jour de la grossesse, le lendemain ou le surlendemain de l'opération on passe 4 fils dans la corne stérile. Certains animaux sont injectés de progestérone à la dose quotidienne de 2,5 mmg, 5 mmg et 10 mg. Tous les animaux sont sacrifiés 4 jours après la première injection, c'est-à-dire au 17e ou 19e jour de la grossesse.

Chez les animaux castrés pendant la grossesse et ne recevant pas de progestérone, le traumatisme utérin n'a provoqué aucune réaction déciduale, malgré la persistance dans la corne gravide, de fœtus et de placentas vivants.

Les Rates subissant la même opération, mais recevant des doses variées de progestérone, ne présentent pas de déciduome expérimental.

Le traumatisme utérin pratiqué en l'absence d'ovaires, mais en présence de plusieurs placentas vivants, ne suscite pas la formation de déciduomes. Mais peut-on conclure que le placenta ne sécrète pas de progestérone ? Il ne semble pas, car l'administration de cette hormone à fortes doses ne permet pas non plus l'obtention du déciduome. D'autres facteurs sont vraisemblablement en jeu. Il est possible que la présence d'un déciduome dans l'une des cornes (la corne gravide) empêche l'apparition d'un autre déciduome. Les expériences de Selye et Mc. Keown (1935), Atkinson (1951), ne plaident pas en faveur d'une inhibition déciduale du deuxième déciduome, car l'administration de progestérone en quantité suffisante permet l'apparition d'une réaction déciduale malgré l'évolution d'un déciduome provoqué antérieurement.

Il est possible que le placenta lui-même, et non pas la réaction déciduale qu'il provoque, soit responsable de l'absence de réaction endométrale au deuxième traumatisme.

On ne peut donc conclure à l'absence de sécrétion placentaire de progestérone parce qu'une deuxième réaction déciduale ne

peut être déclenchée. Il se peut qu'à ce moment existent des facteurs inhibiteurs (placentaires ?) ou que la *sensibilité endométrale au traumatisme ne soit pas suffisante.*

Une deuxième série expérimentale explore les possibilités de maintien d'un déciduome expérimental réalisé dans les délais normaux. Certains animaux servent de témoins de la durée de l'évolution normale d'un déciduome réalisé dans une corne utérine stérile. Le déciduome expérimental est provoqué le 5e jour de la grossesse, dans la corne utérine rendue stérile par ligature préalable de l'oviducte. La tumeur involue avant la fin de la grossesse et le 19e jour elle est constituée par une région nécrotique dont l'insertion sur la paroi utérine présente encore des cellules dont l'aspect rappelle celui des cellules déciduales, mais l'ensemble bien qu'inséré encore dans l'utérus, est en forte involution et prêt à se détacher, et à tomber dans la lumière utérine.

Ce phénomène a été également observé par Lœb (1907) chez le Cobaye; le traumatisme exercé sur l'utérus entre le 4e et le 6e jour après le coït fait apparaître des déciduomes localisés aux points traumatisés; les déciduomes involuent et se nécrosent, entre la 3e et la 4e semaine de la grossesse, c'est-à-dire bien avant le terme.

L'évolution de ce déciduome provoqué a été suivi chez la Rate gestante après castration au 12e jour. Le traumatisme utérin est obtenu par passage au 5e jour d'un fil en 4 endroits d'une corne utérine rendue préalablement stérile par ligature d'une trompe. Au moment de la castration, c'est-à-dire 7 jours après le passage du fil, on vérifie la présence d'un déciduome. Les animaux sont tués du 16e au 19e jour de la grossesse. Chez aucune des Rates ainsi opérées, nous n'avons retrouvé de formations déciduales; elles n'ont pas été maintenues chez les animaux recevant 5 à 10 mg de progestérone par jour à partir du moment de la castration.

Les déciduomes expérimentaux n'ont pas été retrouvés 4 à 5 jours après la castration, bien que des placentas soient restés insérés dans l'utérus. Mais le maintien du déciduome relève peut-être d'un mécanisme plus complexe qu'un simple taux de progestérone, puisque des doses assez élevées de cette hormone n'arrivent pas à suppléer l'ovaire, après castration. Ces expériences sont donc difficiles à interpréter au point de vue de la sécrétion placentaire de progestérone.

B — PLACENTA ET ANDROGÈNES

a) LES RECHERCHES ENTREPRISES DANS LES DIFFÉRENTES ESPÈCES. — La progestérone et la folliculine, les deux composantes de l'équilibre hormonal, n'ont pas été retrouvées dans le placenta de la Rate, par les différentes techniques employées (Mayer et Canivenc [1951]), (Canivenc et Mayer [1951]). Mais il existe des corps progestéromimétiques, en particulier le groupe des androgènes.

En effet, pour Pincus et Werthessen (1938), la méthyltestostérone assure la vie libre de l'œuf chez la Lapine castrée.

Emmens et Parkes (1939) notent l'action progestative de la méthyltestostérone sur l'utérus de Lapine castrée.

Enfin, une action progestéromimétique plus nette, semble avoir été mise en évidence par Courrier (1939), qui assure l'évolution de la gestation en administrant chez la Lapine castrée, 60 mgr de méthyltestostérone par jour, en trois fois.

Le propionate de testostérone possède, lui aussi, une certaine action progestéromimétique. Chez quelques espèces, cette hormone mâle assure la transformation prégravidique de la muqueuse utérine, en même temps qu'elle stoppe la motilité du myomètre.

La transformation progestative de la muqueuse utérine par les androgènes a été vérifiée : chez la Lapine, par Klein et Parkes (1937) puis Robson (1939), chez le Rat, par Korenchewski et Coll. (1935), chez la Chatte, par Courrier et Gros (1938).

L'activité des androgènes a été explorée chez la Lapine gestante par Courrier et Jost (1944).

Ces corps androgènes à action progestéromimétiques se retrouvent dans l'organisme femelle et l'on a identifié aussi de l'androstérone et de la dihydroandrostérone, chez la Femme.

L'origine de ces androgènes semble être la cortico-surrénale d'une part et l'ovaire d'autre part, dans certaines espèces.

Pourtant au cours de la gestation, on peut se demander si le placenta n'intervient pas dans l'équilibre hormonal gravidique en sécrétant des androgènes à action progestéromimétique.

L'hypothèse d'une sécrétion endocrine de corps androgènes par le placenta a été soutenue par de nombreux auteurs. C'est ainsi que Siebke (1931), Cunningham et Kun (1941) étudiant le placenta humain, mirent en évidence, par des méthodes chimiques, la pré-

sence d'androgènes placentaires, tandis que Dorfman (1948) obtient par la même méthode des résultats négatifs.

Un nouvel argument est venu s'ajouter à ce réseau d'expérimentation, à la suite des observations morphologiques effectuées chez quelques Rongeurs. En 1942 A. Raynaud observe que la femelle du Mulot possède une prostate ventrale rudimentaire et que dans certaines conditions cette glande est susceptible de subir des variations morphologiques.

En effet, la prostate femelle peut réagir à la progestérone agissant comme androgénomimétique et les résultats de Burrill et Greene (1942) qui observent l'hypertrophie prostatique, non seulement au cours de la gestation, mais également au cours de la lactation, semblent exclure à priori l'hypothèse d'une seule intervention placentaire d'ordre androgénique. Pourtant nous avons envisagé à nouveau cette question.

b) LE PLACENTA DE LA RATE CONTIENT-IL UNE SUBSTANCE ANDROGÈNE ? — La méthode expérimentale a été peu utilisée dans ces différentes études, aussi a-t-on envisagé pour tenter d'élucider un tel problème, l'utilisation des réactions histophysiologiques de la vésicule séminale aux androgènes.

1° — *Méthodes utilisées pour l'identification d'un principe androgène.* — Parmi les nombreuses techniques permettant la mise en évidence d'androgènes dans un organe, nous avons choisi le test de la vésicule séminale, qui semble être l'un des plus sensibles (Hansen [1933]).

Les travaux de Rémy Saint-Loup (1894), Gley et Pezard (1921), Fisher (1923), Benoît (1925), Voss (1930), ont montré quelles étaient

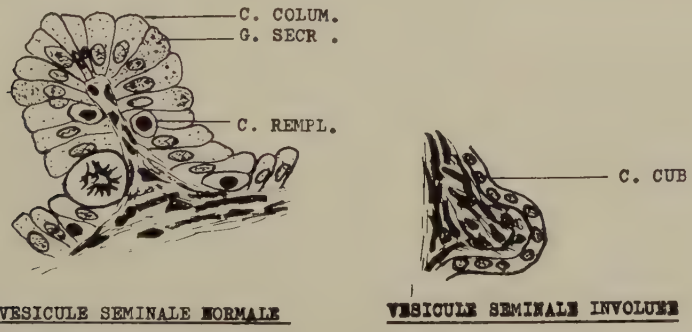


Fig. 7 - Image montrant l'aspect de la vésicule séminale chez un mâle castré. Cellules cubiques, caractéristiques de l'involution épithéliale de la vésicule.

les influences de la castration sur les glandes accessoires des Rongeurs mâles (fig. 7).

Celles-ci prennent un aspect spécial dit « de castration » qui peut être facilement observé par les méthodes histomorphologiques. On constate alors que ces organes prennent un aspect d'involution caractéristique. Dans le cas de la vésicule séminale qui nous intéresse seule dans cette étude, les phénomènes d'involu-

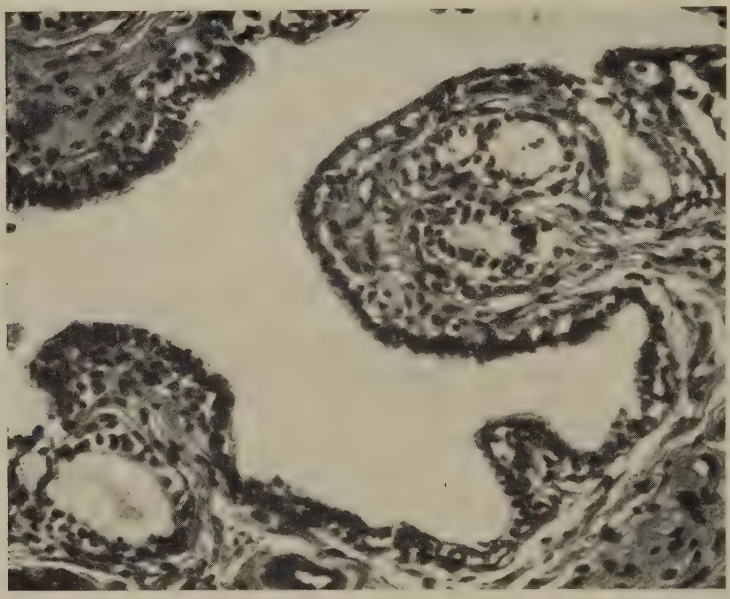


Fig. 8 - Aspect de la vésicule séminale après castration : cellules cubiques basses, sans mitoses, sans produit de sécrétion.

tion s'adressent surtout à l'épithélium et au chorion de la muqueuse.

L'épithélium devient cubique bas, avec une réduction considérable du cytoplasme, et la disparition totale des grains de sécrétion, situés au pôle apical des éléments cellulaires. Toute multiplication cellulaire a disparu; les cellules de remplacement décrites par Voss ont disparu. Dans la lumière de la glande aucun produit de sécrétion n'est visible.

Le chorion présente une hypertrophie considérable s'étendant entre les glandes, et sa structure est surtout collagène.

Ces deux variantes morphologiques représentent les images les plus caractéristiques de l'aspect des vésicules séminales involuées, propres aux mâles castrés (fig. 8).

Ces phénomènes d'involution provoqués par la castration, régressent sous l'influence d'extraits testiculaires (Fisher [1923], Lœwe et Voss [1929], Moore et Gallagher [1929]). Des quantités minimes de substances androgènes provoquent une reprise de l'évolution des cellules basales, une apparition de nombreuses mitoses et de cellules columnaires atteignant 30 μ et présentant dans leur cytoplasme de nombreux grains de sécrétion (Martins et Rocha-e-Silva [1929]). Ces tests ont été utilisés dans nos expériences.

2° — *Recherche d'un androgène placentaire.* — Nous avons employé deux techniques dans cette étude : l'une basée sur l'action d'un androgène sur la vésicule séminale de Rats mâles castrés, agissant par voie générale; l'autre basée sur la réaction locale de la vésicule séminale à cet androgène.

Méthode utilisant la voie générale : y a-t-il un androgène circulant ? Cette expérience consiste à transplanter une vésicule séminale involuée, de Rat mâle, sur le territoire de la circulation générale d'une femelle gestante castrée.

La transplantation de vésicule séminale de mâles a été tentée dès 1923 par Fisher chez le Rat et le Cobaye, puis par Martins et Cardoso (1930) chez la Souris. Ces derniers auteurs greffent les vésicules séminales de souris infantiles chez un mâle, et montrent que dans ces conditions l'hormone testiculaire qui circule, est suffisante pour stimuler le développement des récepteurs implantés.

Takewaki (1941) a réalisé dernièrement des greffes de vésicules séminales chez la Souris gestante, et a obtenu des résultats positifs, mais en utilisant des animaux non castrés. Le problème de la participation ovarienne se pose d'autant plus que certains auteurs observent une action androgène d'origine ovarienne (Steinach et Kuhn [1931], Guyenot et coll. [1932], Desclin [1938]). Dans la réalisation expérimentale, des animaux castrés ont été utilisés de la façon suivante :

Mode opératoire : Des femelles gestantes de 12 jours environ, sont castrées bilatéralement. Le même jour on ménage dans la région sous-cutanée rétro-auriculaire, une petite logette dans laquelle on introduit la moitié ou le quart d'une vésicule séminale involuée, provenant d'un Rat mâle castré depuis des temps variables, 1 à 6 mois. L'autopsie est pratiquée 5 jours après.

Résultats : Nous ne reviendrons pas sur les conséquences de la castration bilatérale de l'hôte, déjà décrite au chapitre.

Macroscopiquement : on note à la dissection de la région rétro-auriculaire, la présence d'une masse plus ou moins vascularisée et turgescente (fig. 9).

Microscopiquement : on retrouve le tissu greffé, avec toute son intégrité histologique. L'épithélium des vésicules est bien con-

Fig. 9 - Aspect macroscopique du greffon, quatre jours après l'implantation dans la région rétro-auriculaire. W. 1537. G = 3x.

servé (fig. 10) et offre son aspect typique d'involution, tel que l'on peut l'étudier sur des fragments de vésicules séminales du même Rat pris comme témoin. Le stroma conjonctif est abondant, et il nous a été impossible de retrouver dans ces conditions les caractères de restauration tels que les ont décrits Lœwe et Voss. Ces images semblent démontrer l'absence d'androgène chez la femelle gestante castrée.

Deux questions peuvent cependant nous être posées :

— *Les connexions vasculaires établies en 5 jours sont-elles suffisantes pour permettre l'imprégnation hormonale du greffon ?*

— *La quantité d'hormone mâle circulante était-elle infraliminaire pour susciter une réponse de la vésicule séminale par voie générale ?*

Contrôle des connexions vasculaires. — Martins et Cardoso (1930) notamment, laissent s'écouler plusieurs mois pour juger la

réponse du greffon aux androgènes, afin que les connexions vasculaires aient le temps de s'effectuer. Une expérience de contrôle a donc été tentée, et nous avons procédé de la façon suivante : on réalise comme précédemment des greffes de vésicules séminales dans la région rétro-auriculaire de femelles gestantes de 12 jours environ, après avoir effectué une castration bilatérale. Le jour de la castration, on commence des injections quotidiennes

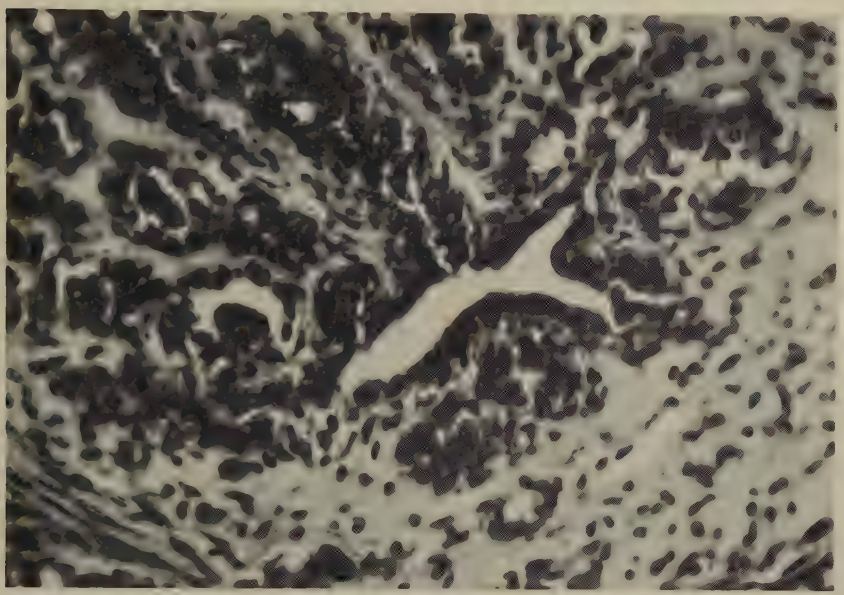


Fig. 10 - La vésicule séminale implantée ne montre aucun caractère de stimulation. L'aspect reste celui d'une vésicule séminale involuée. W. 1537. G — 110x

de 12 mgr de testostérone (*) que l'on achève le jour de l'autopsie, qui a lieu le 5e jour de l'expérience.

Résultats. — *Macroscopiquement* on note un volume du greffon légèrement plus important que celui observé dans l'expérience précédente. *Microscopiquement* la vésicule séminale se présente avec l'aspect particulier d'une glande en voie de restauration (fig. 11). Les groupes glandulaires sont en très bon état et constitués de cellules de type cylindrique, bassses de 15 μ environ, parfois multistratifiées. De nombreuses mitoses sont indenti-

(*) Testostérone Ciba à 25 mgr/cc.

fiables dans ces cellules (fig. 12) et leur pôle apical offre une grande abondance de grains de sécrétion, tandis que la lumière même est encombrée du produit sécrété (fig. 11).

Discussion. — Si l'on considère que la période de latence de la réponse à la testostérone est de 24 à 25 heures (Tislowitz [1939]) chez les Souris castrées, les résultats montrent que les

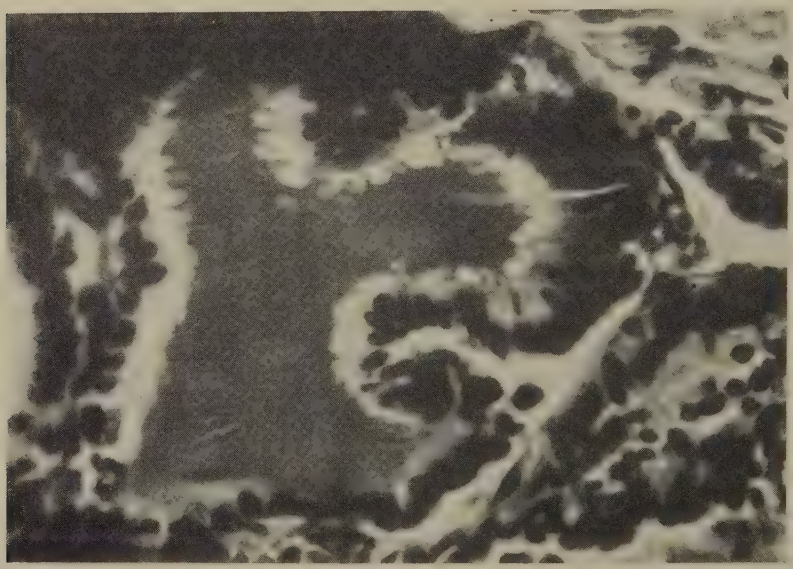


Fig. 11 - La vésicule séminale involuée, implantée chez une femelle traitée à la testostérone, montre des signes caractéristiques de restauration : cellules cylindriques. Produit de sécrétion abondant dans la lumière. W. 2009. G = 110x.

connexions vasculaires établies en 4 jours ont été suffisantes pour permettre le passage de l'hormone mâle du porte greffe au greffon.

— *La quantité d'hormone mâle circulante* était-elle infraliminaire pour susciter une réponse de la vésicule séminale par voie générale ?

La réponse à cette question est fournie par la 2e technique envisagée :

Méthode utilisant la réaction locale de la vésicule séminale : y a-t-il un androgène agissant par voie locale ? — Dans ce deuxième type d'expérience, l'action locale du placenta sur la vési-

cule séminale a été utilisée, car il semble que la quantité de produits nécessaires à l'obtention d'une réaction locale soit inférieure à celle exigée pour une action générale. Lacassagne et Raynaud (1937), réalisant entre deux ligatures une injection intravésiculaire unique de 2,5 gamma d'acétate de testostérone, montrent que la réaction est positive 24 heures après. La technique de réaction locale de la vésicule séminale aux androgènes a été

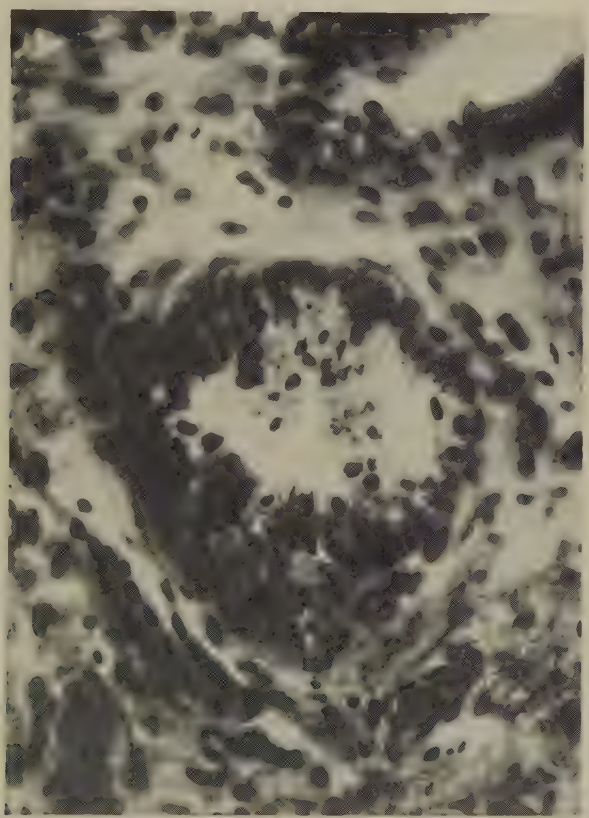


Fig. 12 - Même aspect montrant de nombreuses mitoses dans l'épithélium. W. 2009. G 110x.

utilisée successivement pour détecter la sécrétion d'androgène par le testicule fœtal (Jost [1948], Jost et Colonge [1949]), et par l'ovaire (S. Katsh [1950]), au moyen de greffes ou implantations de l'organe ou tissu étudié et récemment encore par Moore (1953) sur le testicule fœtal et la cortico-surrénale.

Mode opératoire: L'expérimentation a été poursuivie sur des rats mâles castrés depuis un temps variable (1 à 6 mois). Après ouverture de l'abdomen, la vésicule séminale, fortement involuée, est extériorisée et la pointe d'un ciseau ménage une ouverture dans la paroi. Par cette ouverture on introduit dans la lumière un fragment de placenta de 2 mm^3, provenant d'une rate gravide depuis 10 à 14 jours. Puis, sans suturer, on replace la vésicule dans l'abdomen. La plaie de la paroi est refermée en 2 plans.

Afin d'apprécier la valeur de l'intervention, on implante dans la vésicule séminale involuée d'autres animaux, des fragments de testicules adultes du même volume.

Dans les 2 cas, l'autopsie est pratiquée 3 à 6 jours après l'opération; des animaux témoins n'ont subi aucune implantation et permettent l'étude histologique de la vésicule séminale involuée. Celle-ci se caractérise par la présence d'un épithélium cubique bas; les glandes sont peu dilatées, le stroma conjonctif interglandulaire est très développé; les mitoses et les cellules de remplacement sont absentes. Aucun grain de sécrétion n'est visible dans le cytoplasma de ces cellules et la lumière de la glande ne contient pas de produits de sécrétion.

Observations et résultats: Dans tous les cas, on a retrouvé les greffons, qui sont bien individualisés et dilatent localement la vésicule séminale, sans que le volume général de celle-ci soit augmenté. *Macroscopiquement,* grâce à la transparence de la paroi glandulaire, on reconnaît l'implant sous forme d'une masse rougeâtre. *Microscopiquement,* les images diffèrent suivant que l'on étudie les animaux ayant reçu des greffes testiculaires ou placentaires.

1° — *Animaux ayant reçu un implant testiculaire.* — La lumière de la vésicule séminale est dilatée par la présence du fragment de testicule de Rat normal, dans lequel on note encore l'organisation caractéristique en tubes séminifères avec leurs différents éléments (fig. 13). Pourtant, quelques plages montrent des images de lyse tissulaire. Le greffon ne s'intègre jamais aux structures histologiques voisines; il reste intracavitaire et bien délimité par l'épithélium de la vésicule séminale. Cet épithélium montre, au contact du fragment implanté, une réaction plus ou moins inten-

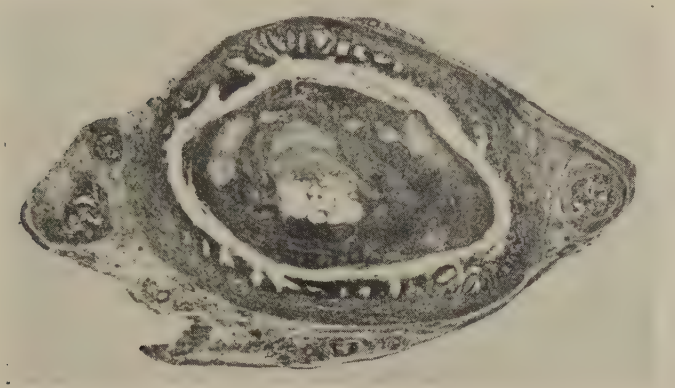


Fig. 13 - Le greffon testiculaire est reconnaissable dans la lumière de la vésicule grâce à ses tubes séminifères. Il ne s'intègre jamais aux structures vésiculaires. W. 2052. G = 20x.

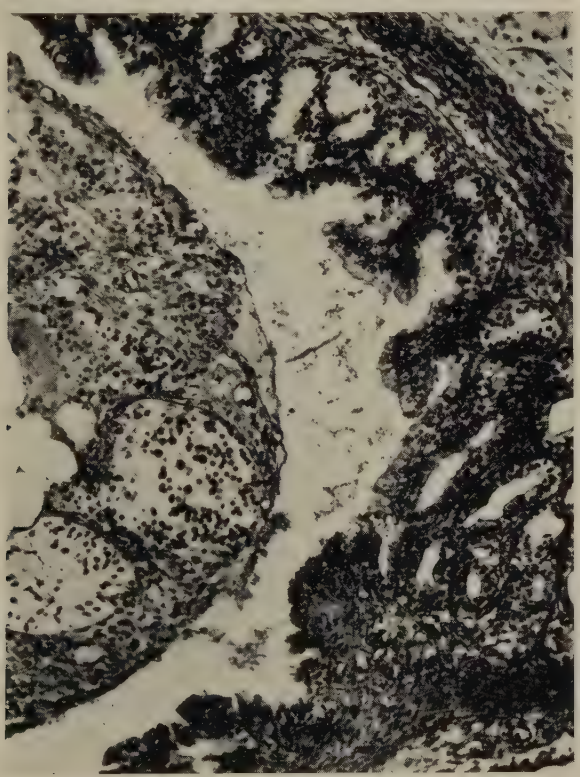


Fig. 14 - Face à l'implant testiculaire, l'épithélium vésiculaire a fortement réagi et possède tous les caractères de stimulation : cellules hautes cylindriques de l'épithélium notamment. W. 2052. G = 300x.

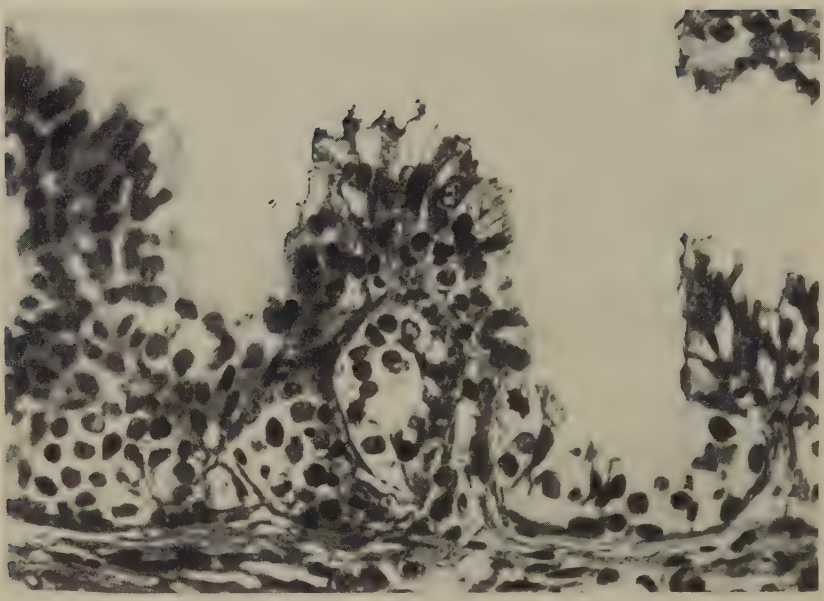


Fig. 15 - Même aspect à un plus fort grossissement de la figure 14. W. 2052. G = 300x.

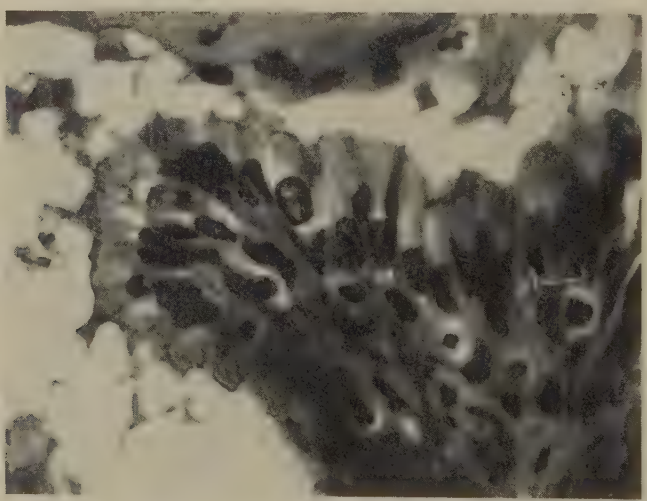


Fig. 16 - Aspect de restauration caractéristique : cellules columnaires hautes; grains de sécrétion au pôle apical. Nombreuses cellules basales de remplacement. W. 2052. G = 400x.

se; quelques mitoses, mais surtout une augmentation de taille des cellules qui atteignent par endroit 20 à 40 μ (fig. 14). Celles-ci prennent le type columnaire, observé dans les vésicules séminales de Rats mâles adultes (Voss [1930]). Dans le cytoplasme de ces cellules, on note au pôle apical surtout, de nombreux grains de sécrétion (fig. 15). La lumière de la vésicule contient un produit de sécrétion plus ou moins abondant. Les régions éloignées de l'implant gardent cependant tous les caractères d'un épithélium involué. L'aspect du tissu conjonctif ne semble pas modifié.

2° — *Animaux ayant reçu un implant placentaire.* — Dans tous les cas, le greffon placentaire a été retrouvé, présentant un volume plus ou moins important.

a) *Evolution du greffon.* Le plus souvent, l'implant placentaire prolifère abondamment et colonise la paroi en effondrant l'épithélium de revêtement (fig. 17). On retrouve de véritables coulées cellulaires, s'insinuant dans le tissu conjonctif entre les glandes et les effondrant même par endroit. Aucune mitose n'est visible

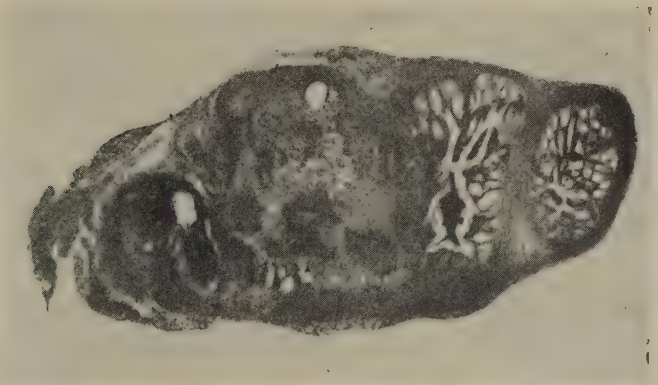


Fig. 17 - Intégration totale de l'implant placentaire aux structures de la vésicules séminale du castrat. W. 2084. G. = 20x.

dans l'implant. De loin en loin, on trouve des groupes cellulaires de même type, paraissant s'être multipliés sur place (fig. 18 et 19). Ces groupes sont parfois fort éloignés les uns des autres; on peut les retrouver très loin de l'implant placentaire, avec lequel ils ne présentent aucune relation apparente. Cytologiquement ces éléments ont l'aspect des cellules trophoblastiques basophiles de Mathias Duval, avec de très grandes variations de taille et d'aspect.

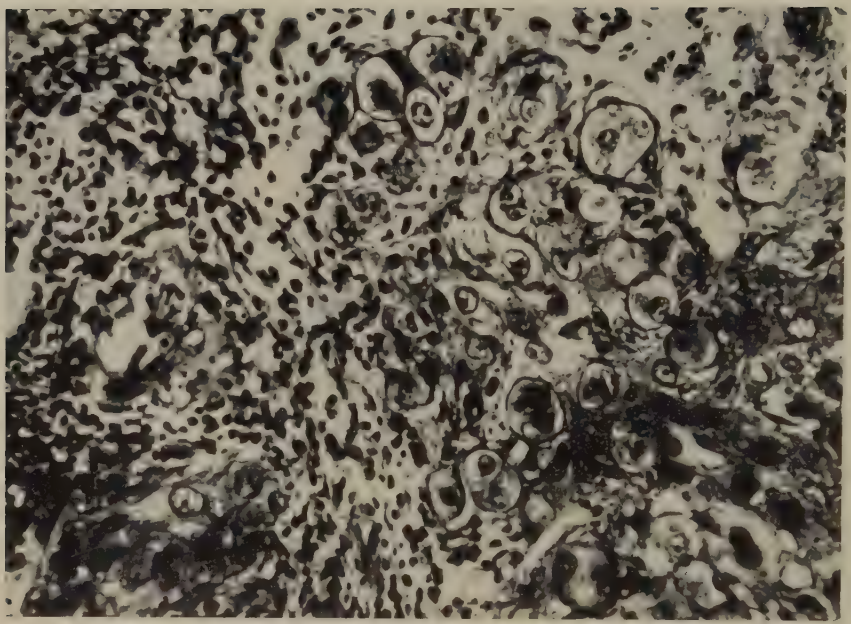


Fig. 18 - Le greffon placentaire s'insinue en coulées cellulaires dans l'épaisseur de la paroi vésiculaire. W. 2084. G = 300 x.

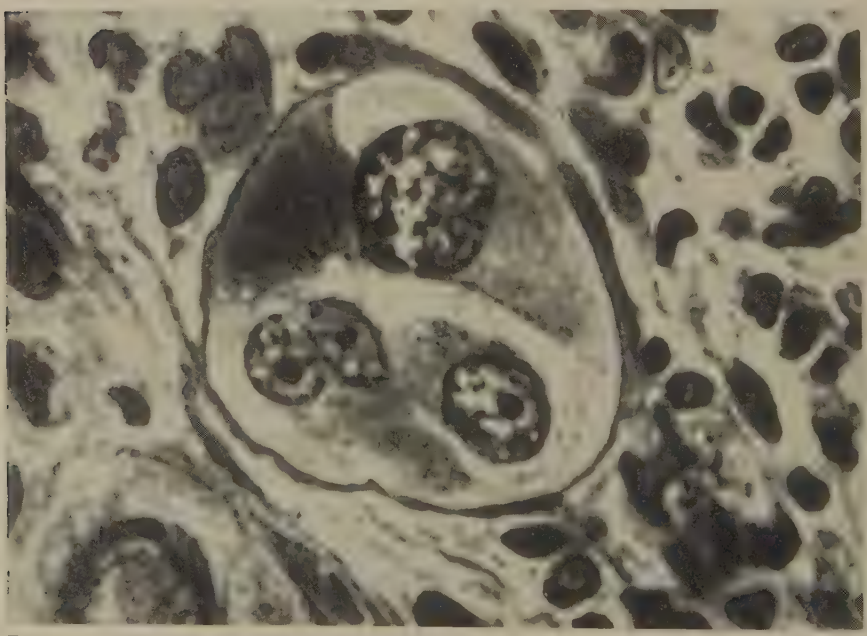


Fig. 19 - Eléments placentaires groupés en îlots de cellules plus ou moins basophiles. W. 2084. G = 900x.

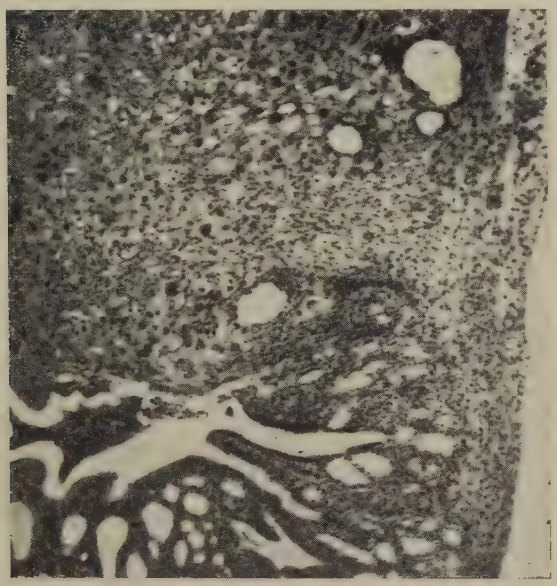


Fig. 20 - Pénétration du tissu placentaire par effraction de l'épithélium vésiculaire. W. 2084. G = 50x.

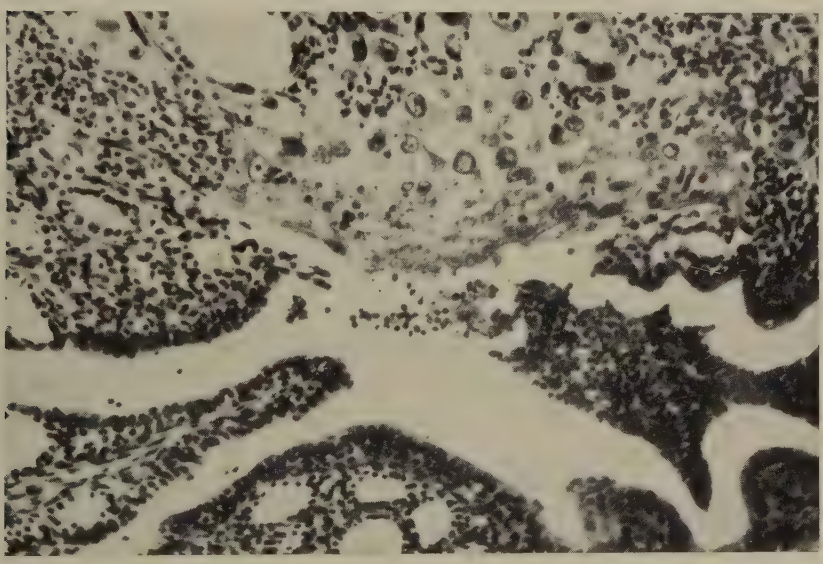


Fig. 21 - Même aspect à un plus fort grossissement, montrant la structure caractéristique du greffon et l'absence de réaction épithéliale de la vésicule séminale. W. 2084. G = 150x.

b) *Réaction de l'hôte.* Il n'apparaît aucune transformation particulière ni de l'épithélium, ni du tissu conjonctif vésiculaire. Les cellules de l'épithélium, gardent l'aspect d'involution caractéristique, malgré la présence de tissu placentaire en quantité parfois importante (fig. 20 et 21).

Discussion et Résultats: Il est permis de discuter l'opportunité d'une implantation dans la lumière même de la vésicule. Les résultats de Jost (1943) et de S. Katsh (1950) montrent que l'épithélium vésiculaire réagit constamment à la présence d'organes même lorsqu'ils sont implantés assez loin de lui et qu'il y ait de ce fait interposition de tissus divers : chorion de la muqueuse, musculeuse.

Malgré les conditions les plus favorables pour détecter la présence d'un androgène dans le placenta, en particulier au voisinage immédiat du trophoblaste, aucune réaction positive même locale de l'épithélium vésiculaire n'a pu être enregistrée.

Conclusions: L'implantation de petits fragments de placenta, provenant d'une Rate gestante de 10 ou 12 jours, dans la lumière d'une vésicule séminale de Rat castré, permet d'obtenir une prolifération de cellules trophoblastiques.

Celles-ci érodent l'épithélium vésiculaire, les vaisseaux, et pénètrent par coulées dans le tissu conjonctif dont les cellules ne présentent pas de transformations caractéristiques.

L'épithélium vésiculaire ne présente aucune activité glandulaire, même locale, et la méthode des greffes n'a pas permis de déceler dans le placenta une substance à activité androgène.

C — PLACENTA ET ŒSTROGÈNES

1° — LES RECHERCHES ENTREPRISES DANS LES DIFFÉRENTES ESPÈCES

Les arguments pour ou contre la sécrétion d'œstrogènes par le placenta, reposent sur les renseignements fournis par des études cliniques et expérimentales et notamment par :

a) *Les extraits :* On sait maintenant que les réactions morphologiques obtenues par de nombreux auteurs utilisant des extraits placentaires étaient dues à la présence de corps œstrogéniques

dans le liquide d'injection. C'est ainsi qu'en 1905, Starling et Lane Clayton réalisèrent une hyperplasie mammaire, que Iscovesco (1922) utilisant des extraits liposolubles ou « lipoïdes » de placenta, obtint un certain développement utérin. Enfin Aschner (1913) obtint une hyperhémie et une hypertrophie du tractus génital femelle et après lui de nombreux auteurs : Fellner (1913), Schickelé (1926). L'ensemble de ces premiers travaux semblait montrer que l'hypertrophie utérine et l'hyperplasie mammaire ne s'obtiennent qu'avec des extraits liposolubles : sans doute par la présence de folliculine. Ceci fut retrouvé par Courrier (1924), étudiant le liquide amniotique, puis par Doisy, Ralls, E. Allen et Johnston (1924) (Cf. Courrier [1945]), dans le placenta humain.

D'autres techniques furent utilisées avec plus de succès, pour mettre en évidence la présence d'abord, la sécrétion ensuite, d'œstrogènes par le placenta.

La présence d'œstrogènes dans le placenta a été démontrée chez différentes espèces : Femme, Brebis, Vache; en revanche, il a été impossible de mettre en évidence une quelconque activité œstrogénique chez le Chien et le Chat (Cf. Courrier [1945]).

b) *L'analyse chimique :* Cette technique a permis d'identifier les œstrogènes dans certains placentas et notamment dans le placenta humain. Les revues détaillées de Newton (1938), de Corner (1938), de Courrier (1945), donnent une vue d'ensemble de cette question.

c) *La greffe ou l'implantation :* La transplantation de placenta humain a été effectuée en 1927, par Voss, sur des Rates ou des Souris castrées. L'influence du greffon sur la sphère génitale a été observée au moyen du frottis vaginal. Au début de l'expérience on obtient immédiatement un frottis de rut; sans doute par libération de produits œstrogéniques placentaires; puis cet effet est suivi 20 jours après, d'un effet positif plus intense; pour Voss (1927), il s'agirait là d'une action importante due à la folliculine nouvellement élaborée.

d) *Histochimie :* Chez la Femme les études histochimiques de Wislocki et Bennet (1943), ont localisé des stéroïdes dans le plasmodi-trophoblaste humain. Par contre, la réaction est négative chez le Rat (Wislocki [1946]).

La présence d'œstrogènes ainsi mise en évidence par des extraits placentaires, la greffe, la culture, ou l'histochimie, peut être

confirmée dans certaines espèces par le passage et l'identification chimique du produit déversé dans le sang et l'urine, au cours de la gestation.

e) *Présence d'œstrogènes dans le sang et l'urine :* Différentes techniques permettent de doser les œstrogènes dans les urines, au cours des différentes étapes génitales.

Au cours de la gravidité. — Les premiers, Ascheim (1926), et Zondek (1926), découvrent des quantités importantes de folliculine dans l'urine de Femme enceinte.

Probstner en 1931, montre que l'œstrogène contenu dans les urines reste à un taux élevé, qui s'accroît en fin de grossesse, 12 - 15 jours avant le travail (Cohen, Marrian et Watson [1935]). D'après ces auteurs, les œstrogènes se présentent dans l'urine sous 4 formes : œstriol libre — œstriol combiné — œstrone libre — œstrone combinée.

Dans les cas de chorio-épithélioma, différents cas cliniques montrent que les œstrogènes urinaires sont éliminés en grande quantité (Cf. Stewart et coll., 1948).

Conclusions : Les arguments pour une sécrétion d'œstrogènes placentaires reposent sur trois faits principaux :

1° Diminution des œstrogènes urinaires libres et combinés, après la délivrance;
2° Sécrétion continue malgré la castration chez la gestante;
3° Concentration élevée dans le placenta;
4° Détection histochimique de stéroïdes intra-placentaires.

Cependant la question se pose encore de savoir s'il s'agit vraiment d'une sécrétion ou d'un stockage.

En 1936, Philipp et Huber montrent que la muqueuse utérine voisine du tissu placentaire possède une activité gonadotrope, il semblerait donc que le tissu placentaire ait cédé son activité au tissu voisin. Mais cet échange placenta-paroi utérine, ne pourrait-il se faire également dans le sens paroi utérine-placenta ?

2° — LE PLACENTA CONTIENT-IL DES ŒSTROGÈNES ?

Différentes techniques nous ont permis d'étudier l'éventuelle sécrétion d'œstrogène par le placenta du Rat, notamment :

— l'évolution de la grossesse après l'ablation des ovaires et l'étude des structures génitales;

— la greffe de placenta en action locale au contact d'effecteurs particuliers, sensibles aux œstrogènes (ovaires, vagin);
— l'étude des effecteurs génitaux, au cours de grossesse superposée à la lactation.

A) *L'évolution des structures gravidiques après ovariectomie Etude des effecteurs génitaux après castration chez la femelle gestante*

Le problème à résoudre, est de pouvoir examiner l'activité du placenta sans être gêné par les corrélations endocrines, c'est-à-dire en l'absence de tel ou tel organe. Nous avons vu que ce problème avait déjà été envisagé in vitro par l'examen des sécrétions du trophoblaste en culture (Cf. p. 53) et par l'extraction de principes actifs placentaires administrés à des animaux préparés pour l'expérimentation. In vivo, l'étude de l'activité placentaire est plus difficile. En effet, dans un certain nombre d'espèces, la suppression d'organes comme les ovaires ou l'hypophyse (qu'il faut éliminer pour examiner ce qui revient en propre au placenta) est incompatible avec la survie intra-utérine du placenta (Cf. Courrier [1945]). Il faut dès lors avoir recours aux placentas en situation ectopique (greffes placentaires), ou à l'utilisation de certaines espèces chez lesquelles la placenta n'est pas évacué après castration ou hypophysectomie. Chez le Rat, l'hypophysectomie pratiquée au cours de la deuxième moitié de la gravidité n'interrompt pas la grossesse (Selye, Collip et Thomson [1933], Pencharz et Long [1933]), et l'ovariectomie est compatible dans une certaine mesure avec l'évolution intra-utérine de fœtus et de placentas (Courrier et Colonge [1950]). Ces différentes techniques ont permis d'approcher le problème des sécrétions placentaires. Comme nous l'avons vu (Cf. p. 10), la persistance de l'état gestatif de l'ovaire en l'absence d'hypophyse a mené à la conclusion de l'élaboration d'un facteur placentaire lutéotrophique que l'on sait actuellement être, chez la Rate, voisin de la prolactine. Le maintien de certaines grossesses en l'absence d'ovaires, permet d'aborder par l'examen des effecteurs utérins, vaginaux et mammaires, l'étude des sécrétions de stéroïdes sexuels par le placenta.

Technique: Des Rates gestantes sont castrées entre le 12e et le 14e jour de leur grossesse; les animaux sont partagés en

2 lots. Ceux du premier lot reçoivent deux fois par jour ¼ cm^3 de spasmalgine (*), jusqu'en fin d'expérience. Cette substance est destinée à éviter les rétractions utérines, qui compriment le fœtus après ovariectomie (Cf. Courrier et Colonge [1950]); elle a déjà été utilisée par A. Jost (1947) au cours d'opération in vitro sur les embryons de Lapin.

Enfin un deuxième lot d'animaux ne reçoit aucune injection. Les animaux des deux groupes sont sacrifiés 6 jours après l'ovariectomie.

Choix des tests de la sécrétion des stéroïdes: Les tests de l'équilibre endocrinien gestatif, ont été, dans cette étude, la glande mammaire et le vagin.

Au cours de la gravidité, en effet, le système lobulo-alvéolaire de la glande mammaire est très développé, mais tous les acini restent fermés et ne présentent pas de phénomènes sécrétoires. La muqueuse vaginale porte durant la grossesse un épithelium cylindrique stratifié mucipare; cet épithélium typique disparaît à la mise bas (Cf. p. 8).

Résultats: On peut les résumer ainsi : un certain nombre de Rates gravides, castrées, présentaient 6 jours après l'intervention, des cornes utérines vidées de leur contenu; d'autres portaient encore des placentas en nombre variable (jusqu'à 6) sans fœtus, avec des placentas en bon état; enfin dans quelques cas, tous les fœtus retrouvés étaient vivants. Comme Courrier et Colonge, nous avons observé des dissociations fœto-placentaires et des déformations fœtales par compression utérine (fig. 22). L'administration de spasmalgine ne semble pas avoir amélioré de façon sensible dans la limite des doses employées, l'évolution de la grossesse chez les Rates castrées.

1° — *Evolution de la glande mammaire.* — Six jours après la castration et malgré la présence de placentas et de fœtus, la glande mammaire est en pleine montée laiteuse (fig. 23). Les acini sont très nombreux, très dilatés et se touchent les uns les autres; l'épithélium alvéolaire est aplati et les galactophores sont gorgés du produit de sécrétion. Dans les cas de résorption fœtale et placentaire totale, après castration, les acini semblent beaucoup moins abondants, mais ils sont déplissés et remplis du pro-

(*) Spasmalgine Roche.

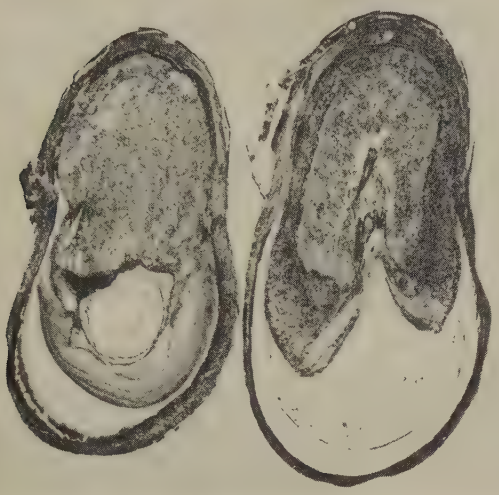


Fig. 22 - Dissociation fœto-placentaire après castration.

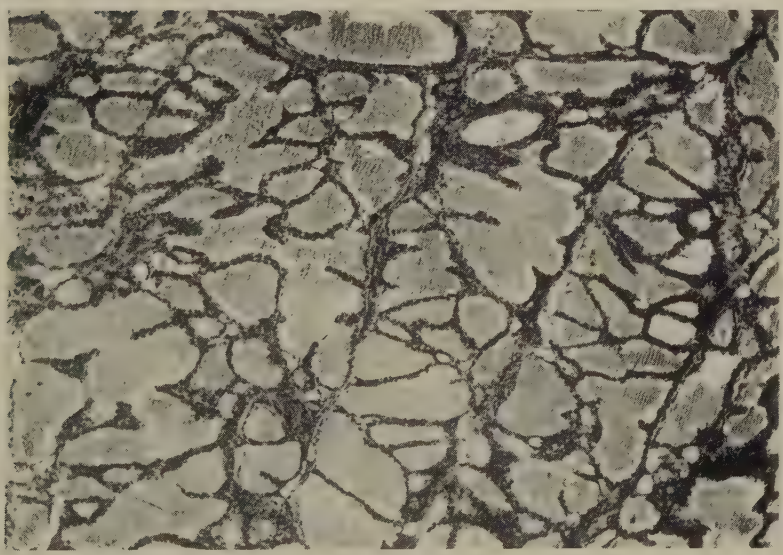


Fig. 23 - Glande mammaire. Acini très développés, tous ouverts et gorgés du produit de sécrétion. Le placenta à lui seul n'est pas capable de maintenir l'inhibition de la lactogénèse. W. 1015. G = 100x.

duit de sécrétion. Au même stade d'une grossesse normale, la glande mammaire se compose d'acini nombreux, mais presque tous fermés, ou à peine déplissés, l'administration de spasmalgine, au cours d'une gravidité, ne modifie pas cette image et ne provoque aucune lactogénèse.

2° — *Evolution de la muqueuse vaginale.* — Six jours après la castration, l'épithélium pluristratifié mucipare du type gravidique a entièrement disparu, malgré la présence dans les cornes utérines, de placentas et de fœtus vivants. Il est remplacé par un épithélium bistratifié, dont la couche superficielle est par endroit, faiblement mucipare (fig. 24).

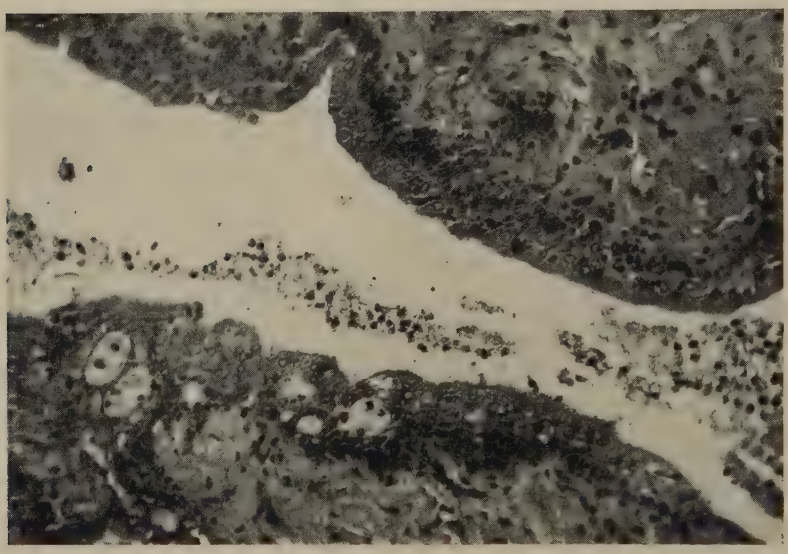


Fig. 24 - Vagin du même animal. Epithélium généralement bistratifié, irrégulièrement mucifié. Le placenta à lui seul n'est pas capable de maintenir l'épithélium vaginal du type gravidique. G = 180x.

Discussion des résultats: Ces expériences permettent dans le cas où la castration reste compatible avec l'évolution des fruits, d'éclairer certains problèmes concernant l'activité endocrine du placenta.

Les ovaires étant éliminés, les placentas restant en place, l'examen des effecteurs choisis permet de dire ce qui revient aux uns et aux autres. Il se pose un problème quantitatif : l'activité de plusieurs placentas est-elle différente de celle d'un seul ? Nous n'avons pas

observé de différences nettes au point de vue des effets mammaires et vaginaux, chez les Rates dont les cornes hébergeaient 3 ou 6 placentas vivants. Il semble ne pas y avoir de différences sur les mêmes effecteurs chez les Rates qui ne possédaient plus que des placentas et chez les animaux dont les cornes contenaient encore des fœtus vivants.

Les effets de la castration sont nets : elle provoque la lactogénèse. Le mécanisme de l'inhibition de la montée laiteuse au cours de la grossesse a donné lieu à de nombreuses hypothèses (Mayer et Klein [1948 - 1949]). Les expériences relatées ci-dessus permettent d'exclure le rôle de la distension utérine et du fœtus, dans le mécanisme de cette inhibition, car cette lactogénèse a lieu malgré la présence de fœtus et de placenta. L'absence de montée laiteuse durant la grossesse semble donc être imputable à l'activité ovarienne. Dans un chapitre ultérieur nous envisagerons les résultats de la castration chez les Rates gravides hypophysectomisées, qui permettra d'expliquer l'abondante montée laiteuse après castration, chez la Rate gravide due en partie à la sécrétion placentaire d'un facteur lutéotrophique voisin de la prolactine. Un autre aspect à examiner est l'éventuel développement du parenchyme mammaire en l'absence des ovaires. Le parenchyme mammaire semble plus abondant chez les animaux castrés portant des placentas, que chez ceux qui en sont dépourvus et ce fait a été interprété par Selye, Collip et Thomson (1935), comme plaidant en faveur de la sécrétion de stéroïdes sexuels par le placenta. L'interprétation de ces images n'est pas facile, car la quantité de parenchyme est difficilement appréciable, tous les acini étant dilatés au maximum. D'autre part, il faut tenir compte d'une intervention possible de la cortico-surrénale (dans ce cas, l'influence placentaire corticotrope directe, ou par l'intermédiaire de la pituitaire, reste à démontrer) et de l'action éventuelle de la lutéotrophine placentaire qui est voisine de la prolactine, dont l'activité morphogène a été admise par quelques auteurs (Gardner et White [1941], Reece et Leathem [1945]).

Enfin la disparition de l'épithélium vaginal du type gravidique montre également que le placenta seul ne peut assurer le maintien d'un équilibre hormonal voisin de celui obtenu en présence des ovaires dont l'activité est fondamentale pour assurer la structure vaginale des effecteurs.

En résumé, chez la Rate, la castration est compatible, dans un

certain nombre de cas, avec l'évolution de la grossesse et la persistance intra-utérine de placentas vivants. Celle-ci ne permet pas, en l'absence d'ovaires, le maintien de la structure vaginale gravidique, ni l'inhibition de la montée laiteuse observée durant une gestation normale. L'activité placentaire n'est pas directement responsable de l'absence de lactogénèse durant la grossesse.

Pourtant ceci ne signifie pas que les placentas ne sécrètent pas de stéroïdes sexuels. Il se peut que leur activité soit infraliminaire, et que les quantités élaborées soient insuffisantes pour réaliser un état hormonal voisin de celui d'une grossesse normale. Pour apprécier dans une certaine mesure, quantitativement, cette éventuelle activité placentaire nous avons procédé à l'administration de progestérone seule, ou combinée à l'œstrogène. La quantité d'hormones réalisant les effets mammaires et vaginaux recherchés, permet de fixer approximativement la limite de l'activité placentaire.

Essai de restauration des structures gravidiques par l'administration de stéroïdes chez la Rate gestante castrée

Technique: Des Rates gravides sont castrées entre le 12e et le 14e jour de la grossesse. Elles sont injectées tous les jours, à partir de la veille de l'opération jusqu'au 17e ou 18e jour de la grossesse, de progestérone, à des doses variables, seule ou associée à des quantités différentes de benzoate d'œstradiol.

Résultats:

1° — Rates gravides castrées, injectées de 2,5 mgr de progestérone par jour. — La muqueuse vaginale de ces animaux porte un épithélium bistratifié, avec une couche basale de cellules cubiques, surmontées d'une couche de cellules hautes imparfaitement mucifiées, image analogue à celle trouvée à certaines époques de la lactation, et semblable à celle que l'on observe dans quelques secteurs de la muqueuse vaginale de Rates gravides castrées, dont certains fruits survivent. La glande mammaire est développée, gorgée de produit de sécrétion. A la coupe, tous les acini, dont l'épithélium est très plat, sont très largement ouverts, et remplis du produit de sécrétion. La grossesse évolue en général normalement, et les fœtus sont vivants et de taille normale.

2° — *Rates gravides castrées, injectées de 2,5 mgr de progestérone + 10 UI d'œstradiol.* — Les grossesses évoluent toutes normalement. La muqueuse vaginale présente un épithélium cubique ou cylindrique multistratifié, vacuolé par endroits.

La glande mammaire très développée, possède un système lobulo-alvéolaire abondant, dont tous les acini sont à peine déplissés par un produit de sécrétion peu abondant.

L'image est totalement différente de celle obtenue avec la progestérone seule.

3° — *Rates gravides castrées et injectées de 2,5 mgr de progestérone + 50 UI d'œstradiol.* — Elles ont une grossesse normale et présentent une muqueuse vaginale dont l'épithélium stratifié et mucipare est à peu près semblable à celui d'un début de grossesse.

L'image de la glande mammaire est analogue à celle de la série précédente.

4° — *Rates gravides castrées auxquelles on administre respectivement 5 et 15 mgr de progestérone.* — Elles ont des gestations normales. Leur muqueuse vaginale porte un épithélium cylindrique stratifié mucipare, contenant des vacuoles de mucus. Tous les acini mammaires sont complètement fermés et ne présentent aucun phénomène sécrétoire. L'administration d'un gamma d'œstradiol, s'ajoutant aux 5 mgr de progestérone ne modifie pas les images précédentes.

Discussion des résultats : L'administration quotidienne de 2,5 mgr de progestérone aux Rates gravides castrées, ne modifie pas l'image mammaire obtenue par castration. Tous les acini mammaires restent largement dilatés et remplis du produit de sécrétion. La dose de progestérone administrée n'a pas provoqué l'inhibition de la lactogénèse, ni l'apparition d'un épithélium stratifié et mucipare, caractéristique de la grossesse. Or il suffit d'ajouter 10 U.I. d'œstradiol par jour à cette dose quotidienne de progestérone, pour inhiber considérablement la montée laiteuse, car tous les acini sont presque fermés et les phénomènes sécrétoires y sont très discrets. Les placentas n'ont donc pas été capables de fournir cet appoint d'œstrogène nécessaire à la fermeture des acini et à l'apparition d'un épithélium stratifié mucipare. La quantité d'œstrogène élaborée par le placenta, doit donc être minime, si elle existe. Cette conclusion est confirmée par la struc-

ture de l'épithélium vaginal des Rates chez lesquelles évolue une grossesse au cours de l'allaitement de nombreux petits. La présence de placentas ne modifie guère l'image de la lactation et ne provoque pas l'apparition d'une muqueuse vaginale du type gravidique, alors que l'administration, au cours de l'allaitement, d'une dose quotidienne de 10 U.I. d'œstrogène, fait apparaître cette image. D'autres expériences conduisent au même résultat. Peckham et Greene (1950) en étudiant le mécanisme de l'incapacité de l'endomètre de la Rate de répondre au traumatisme par la formation d'un déciduome après le 7e jour de la grossesse, concluent que les tissus fœtaux élaborent moins de 1 gamma d'œstrogène par jour. Averill, Ray et Lyons (1950) au cours d'expérience de maintien de la grossesse par implantation de placenta chez la Rate hypophysectomisée au début de la gestation, observent que l'administration d'un placenta associé à la dose de 0,5 gamma d'œstrogènes, équivaut au point de vue lutéotrophique à l'activité de 5 placentas seuls. D'après ces expériences, même si l'on admet l'hypothèse d'une sécrétion placentaire d'œstrogènes, il faut supposer qu'un placenta produit moins de 1 gamma d'œstrogène.

Conclusions: Diverses combinaisons hormonales sont administrées quotidiennement à des Rates gestantes castrées, vers le 12e jour de la gestation. L'adjonction de 2,5 mgr de progestérone n'empêche pas la lactogénèse après castration; alors que cette même dose associée à 10 U.I. d'œstrogène inhibe la montée laiteuse.

Il semble donc que les placentas présents ne sont pas capables de sécréter la quantité minimum (10 U.I.) permettant une certaine inhibition de la montée laiteuse.

B) *L'évolution des structures génitales au cours de la grossesse postpartum*

Le 3e type d'expérience permettant de discuter la sécrétion de stéroïdes par le placenta a été envisagé par l'étude de l'équilibre hormonal gestatif au cours du postpartum chez la Rate. L'ensemble des corrélations endocrines gravidiques est régi par l'activité du complexe placenta - paroi utérine qui se manifeste en particulier par le maintien fonctionnel des corps gestatifs. Au cours de

la lactation l'équilibre hormonal est différent. Les corps jaunes étant maintenus durant la période d'allaitement, les effecteurs montrent des images caractéristiques. L'épithélium vaginal est bistratifié avec une couche superficielle de cellules mucipares et les acini mammaires sont déplissés et en pleine phase sécrétoire. On sait qu'au cours de la lactation, les corrélations hormonales sont déterminées par un réflexe neuro-endocrinien entretenu par la succion mammelonnaire et aboutissant à la libération de prolactine par la glande pituitaire (Cf. Mayer et Klein [1948 - 1949 d]). Dans le type d'expériences entreprises, nous avons tenté de superposer les deux équilibres hormonaux de l'allaitement et de la gravidité, en réalisant une grossesse en cours de lactation.

Technique : L'expérimentation a été effectuée sur 2 lots de Rates Wistar gestantes. Les animaux du 1er lot sont séparés de leurs petits, dès l'accouchement et sont mis en présence de mâles pendant les 3 ou 4 jours qui suivent la mise bas; ce délai est suffisant pour obtenir une fécondation, car l'ovulation post-partum se produit dans les 48 heures qui suivent l'accouchement (Klein et Mayer [1944]). Les Rates sont sacrifiées entre le 8e et le 15e jour de la grossesse postpartum.

Les animaux du 2e lot gardent leurs petits pendant toute la durée de l'expérience. Lorsque la femelle accouche en présence d'autres animaux, le comportement maternel est troublé, et les petits sont quelquefois dévorés par la mère elle-même, ou par les autres Rats. Pour obtenir l'évolution d'une gestation au cours de la lactation, divers artifices ont été utilisés. C'est ainsi que dans nos premières expériences les trois méthodes suivantes ont été employées :

1° Certaines femelles parturientes sont mises au mâle pendant 12 à 24 heures, et leurs petits sont confiés à d'autres femelles ayant accouché à la même époque. Le laps de temps nécessaire au coït étant écoulé, on remet alors les petits dans la cage de la mère, qui le plus souvent les accepte et leur donne ses soins.

2° Dans la seconde technique utilisée, les femelles gestantes sont placées dans des cages spéciales à 2 compartiments. Un de ceux-ci hébergeant la femelle et le nid, l'autre contient la nourriture et un mâle muni d'un carcan. Les 2 compartiments communiquent par une ouverture qui permet à la femelle de

passer dans le compartiment occupé par le mâle, mais celui-ci ne peut entrer dans le territoire occupé par la femelle et ses petits.

3° Enfin une dernière technique, plus simple, nous a permis d'obtenir un nombre assez élevé de grossesses post-partum. On réalise ce type d'expérience en plaçant simplement la femelle au 16e jour de sa grossesse, en présence du mâle, et ceci jusqu'au 3e jour après l'accouchement. Dans ce cas, on obtient un bon pourcentage de gestation post-partum; le mâle tolère très bien les petits et la lactation n'est pas interrompue.

Résultats:

1° — *Grossesse post-partum sans lactation.* — Les animaux n'allaitant pas au cours de la grossesse post-partum, possèdent un équilibre hormonal semblable à celui d'une grossesse normale, si l'on prend comme témoin de cet équilibre les réactions histologiques des effecteurs. La muqueuse vaginale porte un épithélium cylindrique stratifié mucipare de type gestatif. La glande mammaire, très développée par la 1re grossesse, présente des acini, tous fermés, sans phénomènes sécrétoires.

2° — *Grossesse post-partum avec lactation.* — L'équilibre hormonal exploré par l'étude des effecteurs semble différent suivant le nombre de petits allaités par la mère, au cours de la grossesse post-partum.

Lorsqu'un petit nombre de petits est nourri (1 - 2 par ex.), la muqueuse vaginale est peu différente du type gravidique, et montre un épithélium pluristratifié, avec cellules hautes, cylindriques et mucipares. La glande mammaire est en phase sécrétoire, tous les acini sont ouverts.

Discussion des réultats: La superposition de deux états : gestation et lactation, entraîne des interactions caractéristiques.

1° *Action de l'équilibre hormonal gestatif sur l'état de la glande mammaire.* — L'évolution d'une grossesse au cours du post-partum, sans allaitement, conduit à une rapide fermeture des acini mammaires et à l'arrêt des phénomènes de sécrétion. Lorsque la grossesse post-partum se poursuit durant l'allaitement, la glande mammaire reste en activité sécrétoire malgré la présence du même équilibre gestatif. Il semble que les facteurs

mis en jeu par la succion mammelonnaire aient raison de l'inhibition de la sécrétion mammaire par l'équilibre gestatif.

2° *Action de l'allaitement sur l'équilibre hormonal gravidique.* — Lorsque la Rate gestante n'allaite pas ou n'allaite qu'un nombre restreint de petits, l'équilibre hormonal, apprécié par la structure de la muqueuse vaginale est analogue à celui d'une grossesse ordinaire. Le vagin est de type gravidique multistratifié et mucipare.

— Lorsque de nombreux petits sont allaités, l'image vaginale se rapproche de celle d'une lactation normale : bistratifiée, à couche superficielle mucifiée.

Ainsi l'évolution d'une grossesse au cours d'une lactation permet d'explorer certains aspects de l'activité endocrine du placenta. Celui-ci ne semble pas chez la Rate sécréter de fortes quantités d'œstrogènes. En effet, il eut suffi d'une dose de 1 gamma d'œstradiol, pour transformer un épithélium vaginal du type lactation en épithélium de type gravidique.

Or, lorsque la grossesse évolue durant l'allaitement de nombreux petits, la muqueuse vaginale n'est pas du type gestatif, malgré la présence dans l'utérus, de plusieurs placentas. Cette structure vaginale étant examinée dans la première partie de la grossesse.

C — *Réactions des effecteurs sensibles aux œstrogènes au contact du placenta*

Dans cette étude des sécrétions endocrines du placenta, nous avons utilisé le plus souvent les méthodes d'action locale.

Cette méthode permet en effet, grâce à son mode d'action d'éviter, dans une grande mesure, les phénomènes d'interaction, de relai, ou de synergie. En 1928 Courrier introduit dans la lumière du vagin une certaine quantité de folliculine et constate que la réaction est plus intense que celle qu'aurait normalement provoquée cette dose, si elle avait été injectée par voie hypodermique.

Par la suite, l'action locale de la folliculine sur l'effecteur vaginal a été étudiée par de nombreux auteurs. Berger (1935), Lyons et Templeton (1936), Stadler et Lyons (1936), ont étudié l'action de plusieurs substances sur le vagin de femelle castrée. On obtient toujours un vagin d'œstrus et même en culture de tissu, Berger

(1937) a montré l'action de la folliculine sur le vagin de femelle castrée.

Chez la Rate castrée, l'administration vaginale de 1 gamma de stilbœstrol produit une kératinisation vaginale, alors qu'elle est sans effet sur l'hypophyse de castration (Morrel et Hart [1941]).

Pour Speert (1948) les expériences utilisant l'action locale de la folliculine sur le vagin est la méthode la plus sensible. La sensibilité de cette technique a été étudiée par Muhlbock (1940) et Hartman et Littrell (1945), qui trouvent des sensibilités à peu près équivalentes pour les différents œstrogènes : 0,0005 gamma pour l'œstradiol, 0,00075 gamma pour l'œstriol, 0,00025 gamma pour l'œstrone.

Devant la possibilité d'obtenir une sensibilité plus élevée dans la détection d'œstrogènes, que celle obtenue par les méthodes utilisant l'action générale, nous avons cherché à déceler une éventuelle sécrétion d'œstrogène d'origine placentaire en utilisant cette sensibilité du vagin de la Rate, impubère ou castrée, aux œstrogènes.

Technique : Les animaux d'expérience ont été divisés en 2 lots :

Le 1er lot : comprend des impubères de 25 gr dont le vagin n'est pas encore ouvert. Une laparatomie permet d'aborder le complexe rectum-vagin, que l'on clive au moyen d'une sonde cannelée, sur un trajet de quelques milimètres. Des ciseaux de Dowel sectionnent la demi-circonférence du vagin et l'on introduit par cet orifice des fragments de l'organe à étudier : placenta d'une part, ovaire d'autre part, permettant d'obtenir une réaction témoin.

Le 2e lot : comprend des femelles castrées depuis des temps variables, chez lesquelles on effectue les mêmes opérations. 3 jours après, on sacrifie les animaux.

Résultats : L'examen macroscopique ne permet pas d'apprécier une réaction quelconque.

L'examen microscopique permet de retrouver dans quelques cas les fragments précédemment greffés. Parfois on retrouve ces fragments insérés dans l'épaisseur de la paroi, avec la structure caractéristique du tissu placentaire.

De même certains caractères permettent de reconnaître des fragments ovariens.

Pourtant malgré la présence de tissu placentaire au contact immédiat de l'épithélium vaginal, aucune réaction propre aux œstrogènes n'a pu être observée, ni stratification, ni kératinisation. Au contraire la présence de fragments ovariens se manifeste par une réaction épithéliale nette avec kératinisation locale. On voit donc que le vagin d'impubère ou de castrat réagit à la présence d'un tissu contenant des œstrogènes par des réactions classiques et bien connues.

Par d'autres méthodes, la réactivité du vagin aux œstrogènes avait été déjà envisagée par Hartman et Littrell (1945), Littrell, Tom et Hartman (1946). Ces auteurs effectuent des injections d'œstrogène ou de substance à étudier, dans la région périnéale, et observent l'ouverture du vagin chez la femelle impubère, en 10 heures, avec 20 gamma de dipropionate d'œstradiol. Dans le même ordre de faits, Weinstein, Schiller et Charipper (1950) ont réalisé des greffes de cortico-surrénale pour déterminer une éventuelle sécrétion d'œstrogène par cette glande. Dans tous les cas rapportés par ces auteurs, l'épithélium vaginal répond par une stratification marquée avec kératinisation.

Dans nos expériences de greffe de tissu placentaire, jamais l'épithélium vaginal n'a réagi, ni chez l'impubère, ni chez la femelle castrée. L'ouverture vaginale de l'impubère, caractéristique d'une sensibilisation folliculinique n'a également jamais été observée. Il semble donc que le placenta de Rate étudié dans les conditions expérimentales déjà citées, n'ait pas libéré d'œstrogène, ou n'en ait sécrété que des quantités infiniment faibles (fractions de gamma).

2° — Intervention indirecte du placenta de Rat dans l'équilibre hormonal gestatif

a) *LE PLACENTA DE RAT PRODUIT-IL DES SUBSTANCES GONADOTROPES ?*

Position du problème. — On sait depuis les travaux d'Ascheim et Zondek que le placenta de femme enceinte sécrète des quantités très importantes de gonadotrophines. Cette sécrétion placentaire semble représenter un mode d'action commun à de nombreuses espèces.

Au point de vue physiologique et quelle que soit leur action

pharmacologique, lorsqu'elles sont expérimentées dans l'espèce dont elles proviennent, les gonadotrophines gravidiques semblent présenter une activité lutéotrophique, c'est-à-dire de maintien du corps jaune. L'hormone chorionique humaine administrée à la Femme, réalise le maintien du corps jaune cyclique et l'apparition d'une véritable pseudo-grossesse (Bradbury, Brown et Gray [1950]).

Chez la Rate, Astwood et Greep en 1938 utilisent des extraits placentaires en solution aqueuse et recherchent une éventuelle action F.S.H. ou L.H. Malgré des quantités importantes d'extraits utilisés, leurs résultats demeurent négatifs.

Comme dans la majorité de nos expériences, nous avons recherché par deux moyens distincts l'éventuelle sécrétion placentaire de F.S.H. et de L.H. La greffe de tissu placentaire a été utilisée en action générale et en action locale, en choisissant comme effecteur, les gonades; l'ovaire et le testicule impubères sont de bons réactifs pour l'exploration des gonadotrophines F.S.H. et L.H. (I.C.S.H.) (Cf. Aron, Petroyich et Marescaux; communication personnelle).

L'action générale telle que nous l'avons relatée précédemment ne nous a jamais permis de mettre en évidence une quelconque réaction des glandes génitales.

Devant le caractère négatif de notre expérience, nous avons pensé à vérifier si le placenta de Rat ne sécréterait pas des quantités infimes de gonadotropes, décelables par voie locale.

Technique: L'expérience porte sur plusieurs lots d'animaux impubères de 25 gr environ.

1° — *Chez le mâle impubère.* — L'animal étant opéré par voie abdominale, on attire le testicule et on sectionne l'albuginée sur quelques millimètres. On introduit alors par cette ouverture des fragments de placenta d'environ 2 mm^3 que l'on enfouit profondément suivant le grand axe du testicule et en plein parenchyme. Puis la plaie opératoire est refermée.

Deux lots d'animaux témoins sont réalisés.

Dans le 1er lot, on effectue la même opération que précédemment, mais sans introduire de tissu placentaire, afin de tenir compte de ce qui revient au placenta d'une part, et au traumatisme de l'autre.

Dans le 2e lot, on insère à la place de placenta une aiguille de gélatine solidifiée contenant de l'hormone gonadotrope, et préparée suivant la technique décrite précédemment et utilisée par G. Mayer (1940) pour le maintien des corps jaunes ovariens et réalisée à nouveau par Hammond et Robson (1951). De même on pratique chez certains animaux l'injection intra-testiculaire de 100 U.I. de gonadotrophine chorionique (*), et aussi l'implantation d'hypophyse de castrats mâles.

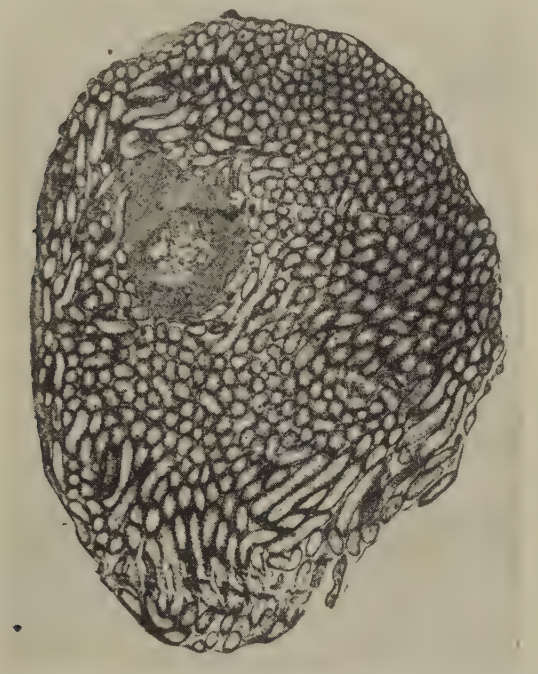


Fig. 25 - Implantation d'un fragment de placenta de douze jours en plein parenchyme testiculaire. On reconnaît l'implant entouré des tubes séminifères. W. 2082. G = 12x.

Ces derniers types d'expériences sont réalisés, afin d'obtenir des images permettant de juger la capacité du testicule d'impubère de réagir par action locale à des substances gonadotropes. Dans tous les cas les animaux sont sacrifiés 5 jours après.

(*) Gonadotrophine chorionique « Endo » à 5.000 U.I/cc - Laboratoire de l'Endopancrine.

Résultats: Au moment de l'opération, le testicule d'impubère offre une image caractéristique de son état immature. Le tissu interstitiel disposé entre les tubes séminifères ne présente que quelques cellules de LEYDIG et les tubes eux-mêmes ont un aspect immature.

A l'autopsie des animaux du 1er lot, le testicule apparaît congestionné, mais d'un volume et d'un aspect sensiblement normaux.

Microscopiquement, on note le plus souvent en plein parenchyme testiculaire, la présence de tissu placentaire en quantité variable, avec tous les caractères morphologiques généraux et cytologiques d'un placenta de 12 jours environ (fig. 25). Cette greffe baigne dans un caillot hémorragique et l'on peut y reconnaître l'organisation en labyrinthe d'une part, et en coulées cellulaires trophoblastiques d'autre part. Autour de lui, le testicule ne présente aucun caractère particulier; quelques tubes séminifères sont, par endroits, au contact immédiat du greffon placentaire et malgré cette contiguïté ils ne présentent pas de signe de stimulation : absence complète de spermatozoïdes (fig. 26). Les glandes accessoires du tractus génital (prostate, vésicule séminale), ne

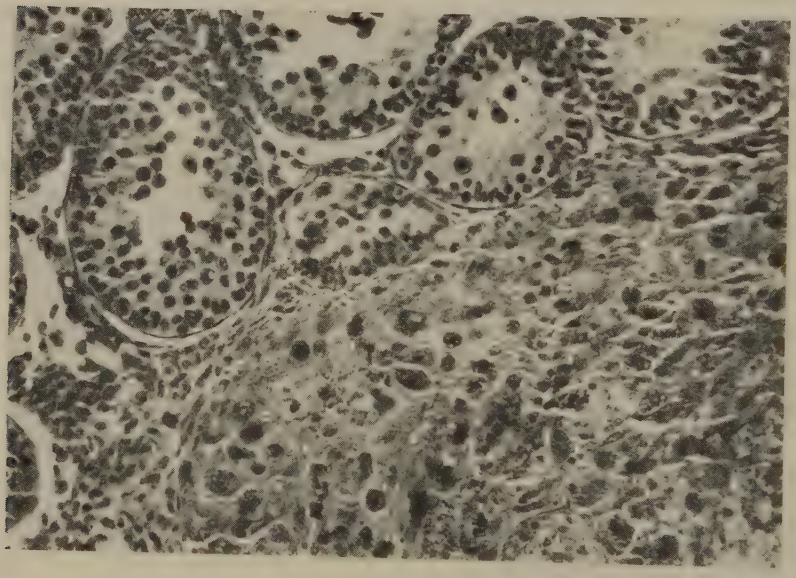


Fig. 26 - Même image à un plus fort grossissement, montrant l'absence de réaction de l'interstitielle et des tubes séminifères, malgré la présence du tissu placentaire à son contact. W. 2082. G = 150x.

présentent aucun signe de maturité et offrent un aspect classique pour un impubère de cet âge.

Dans le 1er lot d'animaux témoins n'ayant subi que le traumatisme opératoire sans implantation de tissu placentaire, on note les résultats suivants : le testicule offre un aspect congestionné et la coupe microscopique met en évidence une destruction notable de quelques tubes séminifères, due au traumatisme, mais le tissu interstitiel et les tubes séminifères intacts voisins ne présentent aucun caractère de stimulation.

Dans le 2e lot d'animaux témoins chez lesquels on a réalisé l'implantation d'aiguilles de gélatine contenant une hormone gonadotrope de type chorionique, ou des injections intratesticulaires de cette même hormone, ou l'implantation d'hypophyse de castrats mâles, on ne distingue aucun caractère de stimulation. Les vérifications sont effectuées au moyen de techniques normales, et au moyen de la technique utilisée par Verne et Hebert (1952) pour la recherche des estérases au niveau de l'interstitielle. Jusqu'à présent nous n'avons pu mettre en évidence par cette technique une action gonadotrope par contact direct de la substance ou de la glande la produisant.

Discussion des résultats: Pour des raisons histophysiologiques précises, il nous a semblé bon de réaliser une stimulation de l'interstitielle des testicules d'impubère par voie locale.

Dans les expériences réalisées avec une implantation de tissu placentaire, on n'a jamais pu mettre en évidence une activité gonadotrope quelconque. Ceci semble en accord avec les résultats d'Astwood et Greep (1938) utilisant des extraits placentaires, et avec ceux de Jost (1950) utilisant la méthode des greffes.

Ces auteurs n'ont pu mettre en évidence une activité F.S.H ou L.H. quelconque.

Pourtant l'absence de réaction du tissu interstitiel par voie locale à des substances gonadotropes apportées sous différentes formes (injections, aiguilles de gélatine, hypophyses de castrats) pose le problème de la capacité de réponse du testicule d'impubère à un agent gonadotrope agissant par voie locale en un temps très court.

2° — *Chez la femelle adulte,* les nombreuses greffes effectuées dans de très nombreux cas et dans différents territoires n'ont ja-

mais permis de mettre en évidence une action gonadotrope quelconque F.S.H. ou L.H.

Chez la femelle impubère, l'éventuelle action gonadotrope du greffon placentaire a été étudiée par action générale sans résultats; enfin par une action locale sur la bourse ovarienne. Malgré une forte vascularisation mutuelle greffon-porte-greffe, il n'a été observé ni maturation folliculaire, ni ovulation, ni lutéinisation.

Conclusions : Dans aucun type d'expérience, il n'a été permis de mettre en évidence une action gonadotrope quelconque de type F.S.H. ou L.H. Déjà Astwood et Greep (1938) avaient noté des résultats négatifs analogues, par injection d'extraits placentaires dans différentes conditions. Pourtant certaines espèces possèdent un facteur placentaire de type gonadotrope (F.S.H. ou L.H.) et dans l'espèce Rat, il a été impossible de mettre en évidence une sécrétion identique. Ceci pose le problème de la spécificité des espèces; tel phénomène assuré par tel facteur dans une certaine espèce est assuré dans une espèce souvent très voisine par une substance très différente. Chez la Femme, le facteur lutéotrope semble assuré par une activité de type F.S.H. et L.H., chez la Lapine probablement par un facteur œstrogénique, et chez le Rat par un facteur lutéotrope, voisin de la prolactine comme nous le verrons (p. 81).

b) *LE PLACENTA DE RAT CONTIENT-IL DES SUBSTANCES LUTÉOTROPES ?*

Nous avons vu que l'état gestatif de l'ovaire dépend de la présence de la corne utérine gravide, et Klein (1938) a montré que l'ablation des cornes gestantes conduit à l'effondrement des corps gestatifs et des structures qui en dépendent.

La corne gravide représente donc un facteur lutéotrope spécifique et l'on retrouve une loi générale qui veut que le fruit constitue, dans la majorité des espèces un facteur de maintien des structures ovariennes. On a vu (p. 11) que le complexe placenta-paroi utérine, qui intervient dans le maintien des corps jaunes gestatifs, a été dissocié par l'expérimentation. Ce n'est pas la distension utérine ni le fœtus (Cf. p. 12), ni le déciduome qui sont responsables du maintien des corps gestatifs. Un seul facteur reste à examiner : le placenta.

1° — *Démonstration*

Dans le cadre des méthodes histophysiologiques couramment utilisées deux techniques ont permis l'exploration du problème de la présence d'un facteur lutéotrope dans le placenta de Rat :

a) *L'ablation de la corne gravide.* Elle a été entreprise notamment par Klein (1938) dans différentes espèces.

Dans nos expériences nous avons chaque fois pu vérifier que l'ablation de la corne gravide entraînait inévitablement l'involution des structures gravidiques : les corps jaunes de grossesse involuent et les variations de structure des effecteurs mammaires ou vaginaux sont parallèles.

b) *Les greffes placentaires.* L'éventuelle activité lutéotrophique du placenta de Rat, peut être encore recherchée par l'action des greffes placentaires en situation extra-utérine. L'étude du retentissement de ces greffes placentaires se fait en observant :

1) l'évolution du corps jaune de grossesse après l'ablation des cornes gravides chez un Rat possédant une greffe placentaire;
2) l'évolution du corps jaune cyclique chez une femelle non gestante. Le maintien des premiers et la prolongation des seconds, au-delà de leur terme normal signerait une activité lutéotrophique placentaire.

Pour obtenir le maintien des corps jaunes gestatifs : On effectue simultanément l'hystérectomie totale chez une femelle gestante de 10 jours environ et des autogreffes de placenta au pôle supérieur du rein ou dans la cavité abdominale (fig. 27 - 28). Certains animaux présentent 6 - 8 jours après l'opération, un équilibre hormonal voisin de l'état gestatif. La muqueuse vaginale porte un épithélium stratifié mucipare (fig. 29) et les ovaires hébergent des corps jaunes volumineux et apparemment en activité sécrétoire. La greffe placentaire semble donc dans ces conditions avoir joué un rôle lutéotrophique.

Pour tenter de maintenir le corps jaune cyclique de la Rate : La même technique est utilisée. On réalise, à cet effet, des hormogreffes de tissu placentaire, d'après la technique suivante :

Technique : L'animal donneur est une Rate gestante de 10 jours; opérée par voie ventrale, elle est hystérectomisée, et l'utérus gravide est fendu en long pour dégager les insertions

Fig. 27 - Autogreffes placentaires B. P. R. 106. a) en haut : six jours après l'intervention, le greffon est inséré sur la paroi intestinale; b) en bas : aspect des deux ovaires, nombreux corps jaunes bien vascularisés. G = 8x.

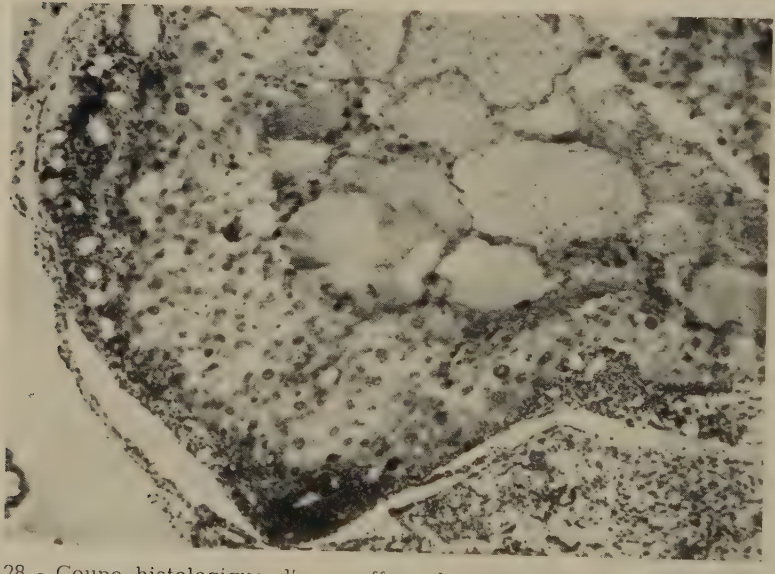


Fig. 28 - Coupe histologique d'un greffon placentaire situé sur le mésentère. G = 115x.

Fig. 29 - Vagin du même animal. Epithélium stratifié mucipare du type gravidique signant une activité fonctionnelle des corps jaunes de l'animal portant le greffon. G = 350x.

ovulaires. On prélève stérilement les placentas qui sont alors transportés dans du liquide physiologique stérile. Lorsque tous les placentas sont rassemblés, on les réduit en petits fragments. La Rate réceptrice est opérée par voie dorso-latérale droite, pour dégager la région rénale. Au pôle supérieur, la capsule rénale est déchirée avec de fines pinces à griffe. Les fragments placentaires sont introduits sous la capsule. On ajoute un peu de pénicilline. La plaie opératoire est refermée en deux plans.

Résultats: Le plus souvent on retrouve à l'autopsie des nodules, plus ou moins volumineux, occupant le pôle supérieur du rein. Dans un cas pourtant on a obtenu une véritable tumeur placentaire, se présentant avec les caractères suivants : le greffon s'est considérablement développé; il atteint le tiers du volume du rein et présente des contours tomenteux (fig. 30). Microscopiquement le greffon est constitué d'un tissu ferme, de couleur rouge ou violacée, présentant à la section des plages rosées voisinant avec des régions hémorragiques. L'examen histologique révèle une structure endocrinienne typique. Le tissu d'aspect réticulé est parcouru par de nombreux capillaires sinusoïdes. Il est constitué de deux types de cellules. Les unes, les plus nombreuses, sont petites à noyau

rond, à chromatine dense, et à cytoplasme basophile; les autres sont plus volumineuses, à cytoplasme plus clair, et à chromatine nucléaire plus dispersée. Les plages hémorragiques sont nombreuses.

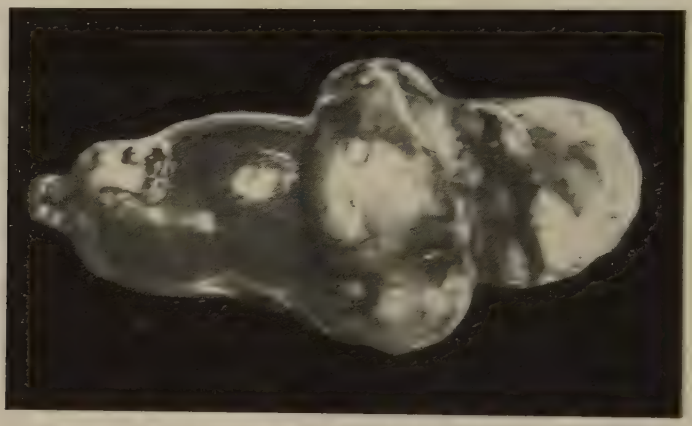


Fig. 30 - Homogreffe placentaire B P R 318 (conservée dans l'alcool) 15 jours après l'opération du greffon placentaire implanté au pôle supérieur du rein. G = 3x

Les effecteurs génitaux présentent un certain nombre de caractères qu'il est intéressant d'examiner. L'hypophyse est considérablement hypertrophiée (fig. 31), de couleur rouge violacée, véritablement tumorale, elle fait saillie à l'intérieur du crâne et sa face inférieure est très adhérente à la selle turcique. Son poids est de 265 mgr, la glande est très vascularisée (fig. 32). Au point de vue cytologique, la tumeur pituitaire est constituée presque uniquement de cellules volumineuses à noyau peu riche en chromatine, à cytoplasme clair et chromophobe (fig. 33). Les mitoses sont fréquentes, mais d'aspect normal et quelques cellules présentent un cytoplasme vacuolaire.

Les ovaires, portent des corps jaunes volumineux sans follicules évolutifs cavitaires. La glande interstitielle testiculaire est constituée de nombreux nodules formés de « Wheel-cells », à cytoplasme très clair et à noyau en cerner.

La muqueuse vaginale, possède un épithélium pluristratifié formé d'une couche de cellules basales cubiques et d'une couche superficielle de cellules très claires, multipares (fig. 34).

Fig. 31 - Tumeur hypophysaire. G — 3x.

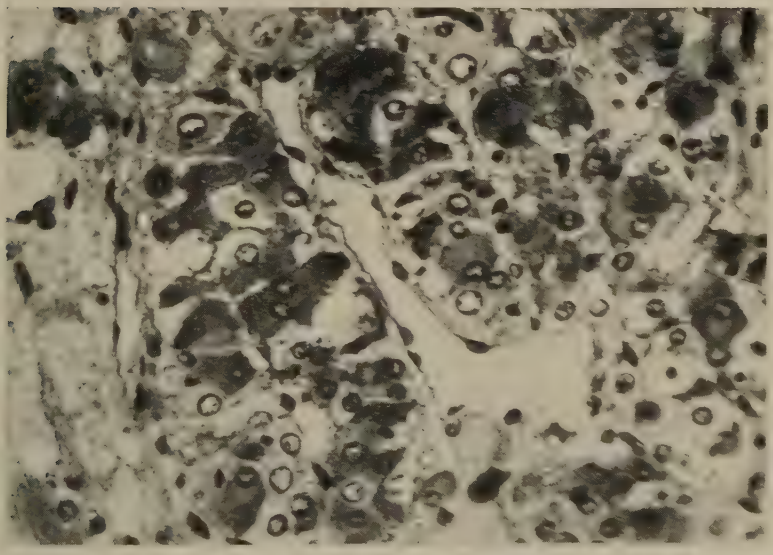


Fig. 32 - Image microscopique de la tumeur hypophysaire. Cellules chromophiles et cellules chromophobes. G — 500x.

Fig. 33 - Vagin. Epithélium bistratifié légèrement mucipare, analogue à celui trouvé au cours de la lactation. L'image vaginale est analogue à celles existant dans des états endocriniens caractérisés par la présence de prolactine dans l'économie. G = 180x.

La glande mammaire, est très développée (fig. 34), et laisse sourdre à la section un lait crémeux. Son examen histologique révèle un parenchyme dont tous les acini sont déplissés: leur cavité est tapissée de cellules aplaties et gorgées du produit de sécrétion.

Celui-ci remplit également les galactophores.

Des différents aspects morphologiques le plus important à considérer semble être la structure des ovaires. En effet, les corps jaunes de cet animal sont manifestement maintenus, et leur volume est important. Il existe donc un facteur luteotrophique dans l'organisme de la Rate porte-greffe. L'image vaginale est semblable à celle d'une lactation normale, pendant laquelle les corps jaunes ovariens sont maintenus par la prolactine, agissant à la fois comme facteur lutéotrophique et comme agent lactogène.

Ces résultats d'homogreffe rejoignent dans leurs conclusions les observations effectuées au cours d'autogreffe placentaire. La présence d'un facteur luteotrophique, au cours de la grossesse semble évident, et peut être également mis en évidence par la technique des homo et des hétéro greffes placentaires. Quelle est sa nature ?

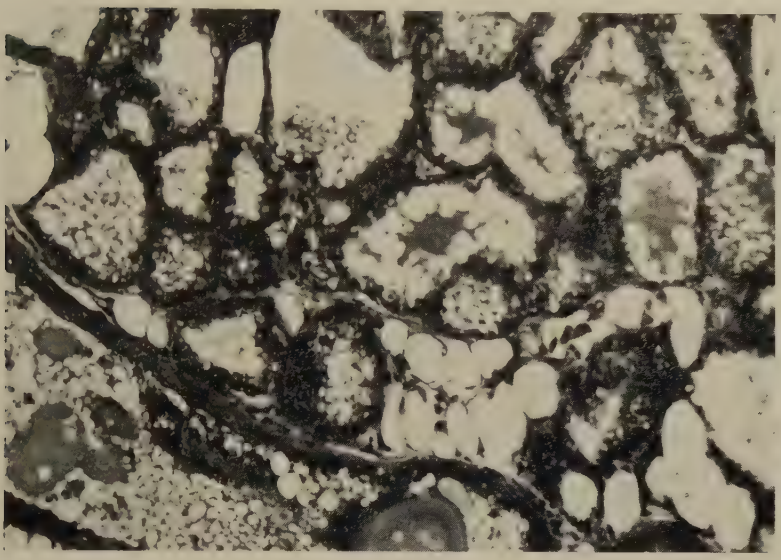


Fig. 34 - Acini très développés et déplissés, en activité sécrétoire. G = 180x.

2° — *Nature du principe lutéotrophique mis en évidence dans le placenta de Rat*

On connaît actuellement deux principes pharmacologiques, expérimentalement lutéotrophiques chez le Rat : l'œstrogène et la prolactine, dont l'activité sur les corps jaunes a été exposée antérieurement (Cf. Canivenc et Mayer [1951]). Le fait capital à retenir est l'incapacité de l'œstrogène à maintenir les corps jaunes chez l'animal hypophysectomisé. Or, dans les mêmes conditions, la prolactine maintient ces corps jaunes ovariens. Le placenta de Rat contiendrait-il un facteur lutéotrope de nature prolactinique ?

a) *Méthodes utilisées pour l'identification d'un facteur lactogène*

Les techniques histophysiologiques générales permettant l'identification de la prolactine peuvent se ranger dans deux grands groupes :

1er test : celles utilisant la réaction du jabot de Pigeon.

2e test : celles utilisant la réaction de la glande mammaire de la Lapine en pseudo-grossesse.

La première méthode est la plus sensible.

Etat du jabot au repos : il représente une outre en bissac (Voluter [1943]) constitué d'une double assise musculaire sur laquelle repose intérieurement une muqueuse de type dermo-papillaire peu kératinisée. A sa partie postérieure, 7 ou 8 replis falciformes présentent des glandes acineuses, débouchant à l'extérieur par un pore commun (Broussy [1935]). L'épaisseur de l'épithélium varie de 40μ (Leblond [1937]) à 120 μ (Broussy [1935]).

Etat du jabot en lactation : en fin d'incubation, le jabot de pigeon (mâle ou femelle) montre macroscopiquement, dans les régions latérales, une muqueuse de revêtement hypertrophiée et fortement congestionnée. Cette prolifération énorme peut atteindre le centuple de l'épaisseur de l'épithélium au repos.

Une coupe histologique perpendiculaire à la surface, montre que cette muqueuse a subi des modifications structurales importantes caractérisées par l'augmentation du nombre et de la taille des papilles dermiques, un épaississement considérable de l'épithélium dont les cellules se chargent d'enclaves lipoïdiques et desquament en superficie, pour constituer le lait de Pigeon ou « crop milk ».

Les travaux de Riddle et de ses collaborateurs ont montré que ces phénomènes étaient régis par un mécanisme hormonal, et que l'administration de prolactine à des Pigeons normaux provoque l'apparition de ces phénomènes au niveau du jabot. Depuis, le jabot de Pigeon a été utilisé comme technique de dosage de la prolactine; il en existe plusieurs modalités :

— *une méthode pondérale* (Riddle, Bates et Dykshorn [1933]), qui utilise l'accroissement pondéral du jabot de Pigeon soumis à des quantités connues ou inconnues de prolactine. Ce test est particulièrement utile, lorsque l'on veut obtenir une détermination quantitative précise en unités internationales. En effet, en utilisant des conditions expérimentales rigoureuses, l'accroissement pondéral de la glande du jabot est directement proportionnel au logarithme de la quantité de prolactine utilisée.

— *une méthode d'appréciation* de la stimulation minimale de la glande du jabot, grâce à l'examen par transillumination après injection intramusculaire (Mac Shan et Turner [1936]), ou sous-cutanée (Bates et Riddle [1936]).

— *une méthode biologique* décrite par Lyons et Page (1935) et particulièrement utile pour détecter qualitativement la présence de prolactine dans les tissus ou organes. Cette méthode est sensible au 1/100.000 de mgr de prolactine. Ces auteurs utilisent le procédé de transillumination associé à l'examen histologique pour apprécier l'intensité de la réaction.

b) *Mise en évidence d'une action lactogène du placenta de Rate*

1° — *Par la méthode du Jabot de Pigeon*

Technique: Une variante du test de Lyons et Page a été employée au cours de nos expériences pour rechercher la présence éventuelle de prolactine dans le placenta.

Les animaux utilisés sont des pigeons domestiques d'âge approximatif de 6 à 8 semaines. Après un isolement de 2 à 5 jours, l'animal est opéré, par incision latérale. Le jabot est séparé du plan cutané, par clivage de la région dermique. Une petite logette ménagée à cet endroit reçoit les fragments tissulaires à étudier (placenta, organes divers). La plaie est suturée en un plan; un seul côté du jabot est utilisé, l'autre servant de témoin. L'animal est sacrifié 96 heures après l'opération. Pour le prélèvement du jabot, on place par voie abdominale une ligature au-dessous de l'organe, puis on injecte par l'œsophage, le fixateur (Bouin-Hollande) au moyen d'une seringue. La fixation de l'épithélium est ainsi très rapide et on évite les phénomènes de rétraction qui suivent toute section de cet organe particulièrement musclé. En effet, la rétraction musculaire entraînerait la formation de plis artificiels pouvant gêner l'appréciation de la réaction. 24 heures après, le jabot est séparé de la peau et les prélèvements sont effectués.

Résultats: Chez les Pigeons opérés, les résultats sont variables suivant qu'il s'agit d'animaux ayant reçu des implantations de placenta, de rein, de foie, de muscles ou d'animaux témoins.

Animaux ayant reçu des implantations de placenta:

Macroscopiquement, le jabot montre déjà une abondance marquée de plis épithéliaux dans la région de l'implant, et apparaît congestionné et boursouflé. *Microscopiquement,* l'épithélium voisin de l'implant a fortement réagi et son épaisseur, qui nor-

malement est de 1/10 mm environ, est passé à 3 mm. On identifie facilement le transplant placentaire grâce à ses caractères morphologiques généraux (fig. 35 - 36). Il est accolé intimement à la couche musculaire sous-dermique; face à cet implant, on détermine nettement une prolifération basale de l'épithélium caracté-

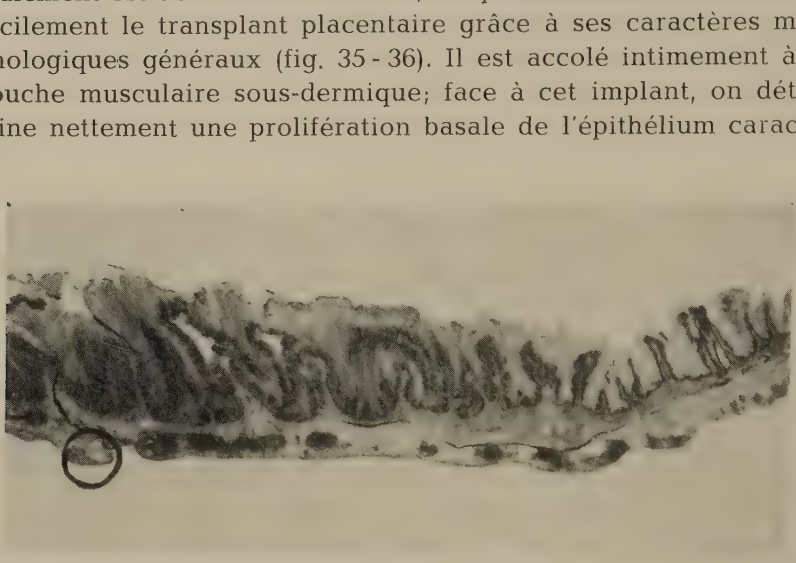


Fig. 35 - Implant encerclé. Réaction de l'épithélium du jabot de pigeon au contact de l'implant placentaire. G. = 12x.

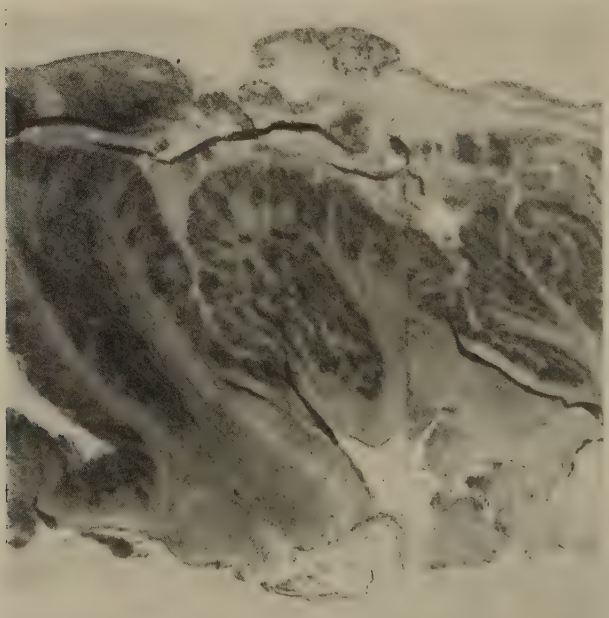


Fig. 36 - Même image du secteur ayant réagi à l'implant placentaire. G 40x.

ristique d'une réaction positive avec son aspect papillomateux et ses néocapillaires (fig. 37). L'épithélium de surface repose sur de grands plis et présente une importante surcharge adipeuse. Au fur et à mesure que l'on s'éloigne de l'implant placentaire, la réaction s'atténue et devient négative à une certaine distance. A cet endroit, l'épithélium de revêtement présente un aspect normal. La réaction est plus intense lorsqu'un placenta entier a été inséré. L'implantation de placenta de 10 jours et de placentas plus âgés, a été toujours positive

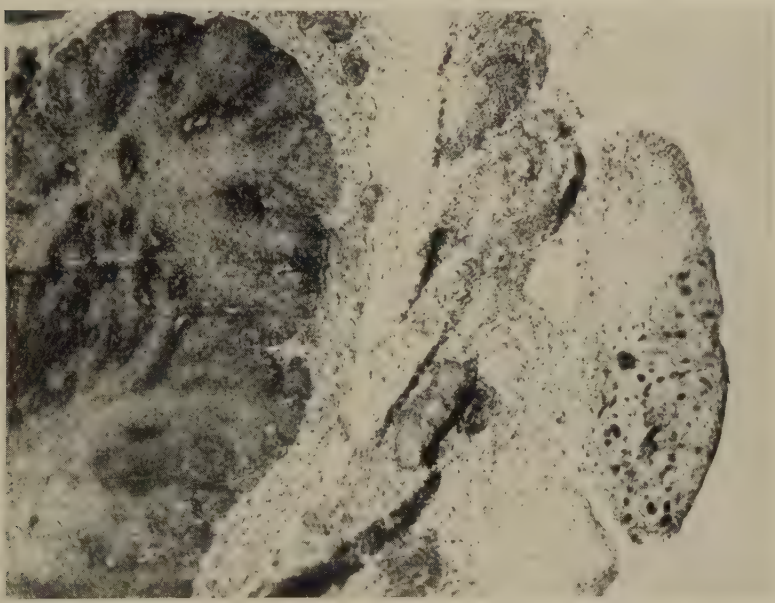


Fig. 37 - La structure cytologique du placenta est reconnaissable dans l'implant. G = 100x.

Animaux ayant reçu des implantations d'organes divers :

Ces implantations ont été surtout effectuées pour obtenir des réactions témoins, afin d'éliminer les actions non spécifiques (réactions conjonctives et action de produits de désintégration tissulaires).

L'implantation de muscles et de cartilages a toujours été négative. Cependant l'implantation de foie et de rein a donné une réaction faiblement positive.

Animaux témoins :

Certains animaux ont subi la même opération sans recevoir aucun fragment tissulaire; l'épithélium du jabot garde dans ces conditions son aspect normal.

Discussion : La méthode d'implantation de placentas et de tissus divers au contact du jabot de Pigeon, a donné les résultats suivants :

La réaction du jabot de Pigeon étant considérée comme un test de la prolactine, il est logique d'admettre que le placenta de Rat de 10 jours et plus contient cette substance ou tout au moins, un principe dont l'activité biologique est semblable.

L'action positive de certains implants (rein, foie) pose le problème de la présence de prolactine dans ces organes et nécessite des recherches ultérieures.

Une dernière question se pose : la prolactine mise en évidence dans le placenta est-elle stockée ou sécrétée par le placenta ? Des expériences sont en cours pour élucider cette question en utilisant, comme implants des placentas de Rates préalablement hypophysectomisées. Ces expériences utilisant des implants placentaires conduisent à des résultats superposables à ceux énoncés par Averil, Ray et Lyons dans un travail inédit (1950, par le test de Riddle et Braucher (1931) au moyen d'extraits acétoniques de placenta de 12 jours. Nos expériences effectuées par l'implantation de placenta sur le jabot de Pigeon et analogue biologiquement à la méthode de Lyons et Page, permet de penser :

1° que la substance lutéotrophique contenue dans le placenta de la Rate peut s'identifier à la prolactine;

2° que des fragments de placenta très petits (2 mm × 2 mm) donnent encore une réaction positive;

3° que cette substance est présente dans le placenta dès le 10e jour de la gravidité.

— Une seconde méthode permet d'explorer l'éventuelle présence de prolactine dans le placenta et comporte l'étude de l'effecteur mammaire dans différentes conditions physiologiques et expérimentales (Mayer et Canivenc [1952]).

2° — *Par l'étude de la glande mammaire chez la Rate*

Comme on l'a vu au chapitre I (p. 9), la glande mammaire possède au cours de la gestation un système lobulo-alvéolaire très

développé, mais où tous les acini sont fermés. Il y a chez la gestante une inhibition mammaire. Cependant en fin de grossesse et à l'accouchement, les acini se dilatent, la sécrétion mammaire a lieu, et la lactogénèse se produit. L'inhibition de la sécrétion a donc été levée par un mécanisme physiologique. Cette levée de l'inhibition correspond d'une part à l'élimination des formations placentaires, d'autre part à l'effondrement des corps jaunes gestatifs. Pour dissocier ce qui, dans l'équilibre hormonal revient au placenta et aux ovaires, dans les mécanismes responsables du développement mammaire et de l'inhibition de la sécrétion, diverses interventions ont été pratiquées, notamment :

— l'ablation bilatérale des ovaires,

— l'ablation des cornes gravides,

— l'ablation des cornes gravides et des ovaires.

Résultats :

Résultats de l'ablation des cornes gravides. — L'ablation des cornes gravides au 12e jour de la gestation, conduit à l'arrêt du développement mammaire. Six jours après l'intervention, l'image de la glande mammaire est très différente de celle que l'on observe au 18e jour de la grossesse. Les acini sont peu nombreux, tous fermés, sans phénomène sécrétoire. Les cornes gravides jouent donc un rôle fondamental dans le développement mammaire. Cependant cette expérience ne permet pas de dire si le facteur utérin responsable, en l'espèce le placenta, joue par un mécanisme direct ou indirect. En effet, l'ablation de la corne gravide entraîne des modifications profondes au niveau de l'ovaire et les corps jaunes involuent. En résumé, on voit que l'arrêt du développement mammaire consécutif à l'ablation des cornes gravides, au 18e jour d'une gestation chez le Rat pose le problème d'un mécanisme direct placenta - glande mammaire, ou indirect placenta - ovaire - glande mammaire.

Résultats de l'ablation des ovaires. — Dans le chapitre B nous avons consigné les résultats généraux consécutifs à la castration bilatérale sur le cours de la gestation chez la Rate. L'étude de l'effecteur mammaire au cours de ces mêmes expériences permet de voir ce qui revient en propre au placenta.

L'action de la castration sur la glande mammaire, des placentas

vivants restant dans l'utérus, a été retrouvée de façon uniforme sur tous les animaux. Six jours après l'opération et malgré la présence de placentas et de fœtus, la glande mammaire est en pleine montée laiteuse. Les acini sont nombreux et extrêmement dilatés : l'épithélium alvéolaire est aplati, les lumières des acini et des galactophores sont gorgées du produit de sécrétion. Ces résultats permettent d'exclure une action inhibitrice directe du placenta sur la glande mammaire gravidique. On n'observe pas de différences nettes au point de vue des effets mammaires chez les Rates dont les cornes hébergent 3 ou 6 placentas vivants, ni chez les animaux portant ou non des fœtus vivants. L'inhibition de la montée laiteuse au cours de la gravidité, n'est donc pas le résultat de l'activité directe des placentas, mais celui de l'intervention ovarienne elle-même, réglée par la présence fonctionnelle des placentas.

Quelles sont les causes de la lactogénèse ? La présence des placentas après l'ablation des ovaires provoque une abondante montée laiteuse, mais par quel mécanisme ? Les réactions mammaires témoignent de l'intervention de la prolactine. Mais cette prolactine est-elle d'origine pituitaire ou placentaire ? Dans la 1re éventualité, le placenta aurait une activité hypophysotrope. La 2e hypothèse trouve quelques arguments dans le fait qu'une substance voisine de la prolactine peut être mise en évidence dans le placenta de la Rate. Cependant seule l'hypophysectomie accompagnant la castration permettra de trancher le débat. La démonstration de l'intervention directe ou indirecte de la corne utérine gravide dans le mécanisme de la lactogénèse exige que la montée laiteuse n'ait pas lieu lorsque les cornes utérines gravides sont enlevées en même temps que les ovaires.

Résultats de l'ablation des ovaires et des cornes utérines gravides. — 1° La castration bilatérale et l'ablation des cornes gravides pratiquées simultanément au 12e jour de la grossesse suscitent une image différente de celles obtenues par la castration seule. En effet, 6 jours après l'opération, le développement mammaire est stoppé et les acini sont fermés.

2° Pour étudier l'apparition de la lactogénèse, on réalise des expériences tendant à compenser l'activité de la corne utérine gravide extirpée. Quotidiennement on pratique chez les ani-

maux opérés, des injections de 200 U.I. de prolactine (*) à partir du 12e jour (date de la castration et de l'hystérectomie). A l'autopsie, 6 jours après, on observe au niveau de la glande mammaire une image semblable à celle obtenue par la seule castration : montée laiteuse abondante.

Conclusions: Différents résultats expérimentaux permettent de poser les conclusions suivantes :

1° Il existe chez le Rat, un facteur lutéotrope dans les cornes gravides.

2° Ce facteur est localisé dans le placenta.

3° Des implantations de placenta sur le jabot de Pigeon donnent une réaction de Lyons et Page positive. Ce test étant spécifique, la prolactine est présente dans le placenta de Rat.

4° Cette réaction de Lyons et Page est positive sur des placentas âgés de 10 jours. Ceci permet de penser que la prolactine est présente dès le 10e jour dans le placenta de Rat.

Discussion: Les différents artifices expérimentaux utilisés, permettent d'affirmer que le placenta joue un rôle dans la lactogénèse après la castration. Cette action est-elle une action directe ou indirecte par relai pituitaire ? Il semble que la solution de ce problème ne puisse être résolue que par l'hypophysectomie chez la gestante castrée.

c) *Le facteur lactogène est-il sécrété ou stocké dans le placenta ?*

Les techniques précédemment décrites ont mis en évidence un facteur lactogène dans le placenta. Il se peut que cette substance soit d'origine pituitaire et thésaurisée au niveau du placenta. L'hypophysectomie pratiquée en même temps que la castration bilatérale permettra de dire si les placentas manifestent encore cette activité lactogène quelques jours après l'ablation de la glande pituitaire. Dans l'affirmative il est logique de penser que le placenta élabore le facteur en cause; dans la négative au contraire, l'absence de réaction plaide en faveur d'un stockage placentaire d'un facteur pituitaire.

(*) Prolactine Squibb.

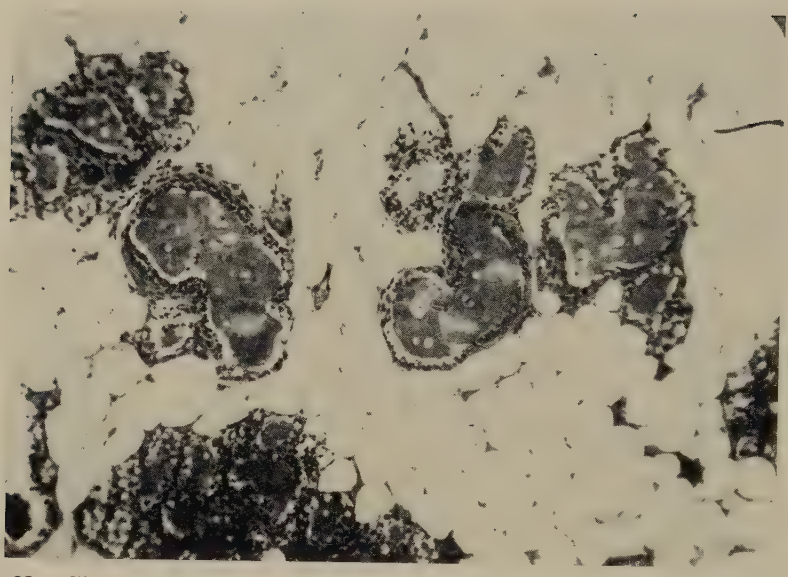


Fig. 38 - Glande mammaire d'un animal castré et hypophysectomisé au douzième jour de la gestation. Acini dilatés et gorgés de produit de sécrétion. La montée laiteuse a lieu, malgré l'hypophysectomie en présence de la corne gravide. W. 2155. G = 100x.

L'hypophysectomie pratiquée au 12e jour de la grossesse, en même temps que la castration, peut être compatible avec le maintien de placentas vivants dans l'utérus. Quatre jours après l'opération, l'animal présente une lactogénèse indiscutable (Cf. fig. 38) : les acini mammaires et les galactophores contiennent un produit de sécrétion abondant. Il est donc probable que cette lactogénèse trouve sa cause dans la présence des placentas intra-utérins puisque l'autre organe sécrétant de la prolactine, la glande pituitaire, a été complètement extirpée.

IV. — CONCLUSIONS

Les résultats de l'étude du placenta et de son activité endocrine ont été groupés en : résultats histomorphologiques et histophysiologiques.

A. — RÉSULTATS HISTOMORPHOLOGIQUES

Une étude histomorphologique approfondie du placenta de Rate a été effectuée : sur des placentas normaux à des périodes différentes de leur évolution; sur des placentas ayant subi des dissociations fœto-placentaires; sur des greffes placentaires.

a) Placenta normal

Histologiquement :

On peut noter un maximum de développement des petites cellules trophoblastiques au 10e jour, puis un appauvrissement progressif de ce type cellulaire jusqu'à la fin de la gestation.

Histochimiquement :

1) Présence d'une basophilie intense dans la zone des petites cellules trophoblastiques et apparaissant avec elles. Cette basophilie signe la présence de nucléoprotéines responsables de la synthèse protéinique. Au microscope électronique, des images ergastoplasmiques caractéristiques se retrouvent au niveau des petites cellules trophoblastiques et témoignent d'un processus actif de synthèse protéique.

2) Absence de cétostéroïdes décelables par la méthode histochimique.

3) Présence d'un appareil de Golgi très abondant dans la zone des petites cellules trophoblastiques.

4) Présence d'une fluorescence primaire intense dans la zone des petites cellules trophoblastiques et s'étendant dans le labyrinthe.

5) Présence de substances diverses : Graisses, glycogènes, fer, Ca, etc....

b) Dissociations fœto-placentaires

Tous les caractères morphologiques ci-dessus énumérés sont présents, que cette dissociation soit due à une cause endocrine (castration) ou chirurgicale (ablation des fœtus).

c) Greffes placentaires

Les greffes de placenta en situation ectopique montrent un certain nombre de caractères particuliers.

1) Prolifération intense et anarchique aussi bien des petites cellules trophoblastiques que des cellules géantes trophoblastiques.

2) Erosion des tissus rencontrés, mais surtout des vaisseaux. Cette érosion est d'ailleurs le plus souvent associée à une cytolyse intense.

3) Adaptations préférentielles à des territoires divers, mais particulièrement pour les vésicules séminales et la capsule rénale.

B. — RÉSULTATS HISTOPHYSIOLOGIQUES

1) Différentes expériences propres à l'endocrinologie expérimentale : notamment l'ablation de l'organe placentaire et le remplacement de cet organe par des implantations ou des greffes placentaires ont permis de montrer que le placenta joue un rôle lutéotrophique ou de maintien des corps jaunes chez la Rate.

2) La nature de ce facteur lutéotrophique a été recherchée par les tests biologiques propres à l'identification de l'hormone lutéotrope connue chez la Rate : la prolactine. Ces tests utilisant le jabot de Pigeon permettent d'identifier la prolactine dans le placenta de la Rate.

3) Un autre facteur lutéotrope chez la Rate, l'œstradiol, n'a pu être mis en évidence dans le placenta malgré de nombreuses techniques utilisées.

4) D'autres stéroïdes ont été recherchés dans le placenta sans résultats. L'étude de l'évolution du déciduome, au cours d'une

grossesse unilatérale et après castration, permet de penser que la progestérone n'est pas présente en quantité suffisante pour maintenir ces structures.

Les androgènes qui possèdent une activité progestéromimétique sont également absents du placenta comme l'ont montré les expériences de greffes dans les vésicules séminales.

5) Aucune activité gonadotrope de type FSH ou LH n'a pu être mise en évidence dans le placenta de Rat.

Laboratoire d'Anatomie Générale et d'Histologie,
Faculté de Médecine de Bordeaux

et Centre de Biologie Préventive de la Caisse Régionale de Sécurité Sociale de Bordeaux.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
R. SIGALAS.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
G. MAYER.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 20 Juillet 1953
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1 - Alden (R. H.) - Amer. J. Anat., 1948, *83*, 143.
2 - Allen (W.) - Anat. Rec., 1931, *48*, 1, 65.
3 - Ancel & Vintemberger - C. R. Soc. Biol., 1929, *100*, 852.
4 - Ascheim (S.) - a - Medizinische Klinik, 1926, n° 53, *22*, 2033.
b - Zeitschr. für Geburt und Gynäk., 1926, *90*, 387.
5 - Aschner (B.) - Arch. für Gynäkol., 1913, 99, 534.
6 - Astwood (E. B.) & Greep (R. O.) - Proc. Soc. Exp. Biol. et Med. 1938 *38*, 713.
7 - Atkinson - cité par Kehl (R.) & Douard (Th.) - C. R. Soc. Biol., 1951, *145*, 697.
8 - Averill (S. C.), Ray (E W.) & Lyons (W. R) - Proc. Soc. Exp. Biol. et Med. 1950. *75*, 5.
9 - Bates (R. W.) & Riddle (O) - Proc. Soc. Exp. Biol. et Med. 1936, *34*, 847.
10 - Beard (J.) - Anat. Anzeiger., 1897, *14*, 573.
11 - Benoit (J.) - Thèse Méd. Strasbourg 1925.
12 - Berger (M.) - Klin. Wochensch., 1935, *16* (2), 1601.
13 - Berger (M.) - Klin. Wochensch., 1937, *18* (2), 1428.
14 - Bernhard W.)., Haguenau (F.), Gautier (A.) & Oterling (Ch.) - Zeitschr. f. Zellf. 1952. 37. 281.
15 - Bernhard (W.). Haguenau (F.) & Oterling (Ch.). - Experienta, 1952, *8*, 58.
16 - Brachet (J.) - C. R. Soc. Biol., 1940, *133*, 88.
17 - Bradbury (J. I.), Brown (W. E.) & Gray (L. A.) - In Pincus Recent progress in hormone research - Acad. Press N. Y. 1950 *5*, 151.
18 - Braunsteiner (H.), Fellinger (K.) & Pakesch (F.) - Endocrinology, 1953, *53*, 123.
19 - Brouha (A.) - Archiv. de Biol., 1934, *45*, 571.
20 - Broussy (J.) - C. R. Ass. Anat., 1935, *30*, 69.
21 - Browne (J. S. L.), Henry (J. S.) & Venning (E. H) - Am. J. Obst. et Gyn., 1939, *38*, 927.
22 - Burril (M. W.) & Greene (R. R.) - Anat. Rec. 1942, *83*, 209.
23 - Butt (W. R.), Morris (P.), Morris (C. J. O. R.) & Williams (D.C.) - Biochem. J., 1951, *49*, 434.
24 - Canivenc (R.) & Mayer (G.) - a - C. R. Soc. Biol., 1951, *145*, 710.
b - C. R. Soc. Biol., 1951, *145*, 713.
25 - Casperson (T.) - Cell growth and cell function. A cytochemical study. Eds. W. W. Norton & C°, 1950.
26 - Celestino da Costa - C. R. Ass. Anat., 1953, *74*, 479.
27 - Chameon (Y.) - Thèse méd., Alger, 1949.
28 - Cohen, Marrian & Watson - Lancet., 1935, *228*, 674.
29 - Collings (W. D.) - Endocrin., 1941, *28*, 75.
30 - Corner (G. W.) - Physiol. Rev., 1938, *18*, 154.
31 - Corner (G. W.) & Warren (S. L.) - Anat. Rec., 1919, *16*, 168.
32 - Courrier (R.) - C. R. Acad. Sci., 1924, *178*, 2192.
33 - » - Ann. d'Endocrinol., 1939, *1*, 533.
34 - » - Ann. d'Endocrinol., 1941, *2*, 124.
35 - » - Journ. Physiol., 1953, *45*, 327.
36 - » - Endocrinologie de la Gestation. - Masson, éd. Paris, 1945.
37 - Courrier (R.) & Colonge (R. A.) - C. R. Acad. Sci., 1950, 230, 1438.

38 - Courrier (R.) & Gros (G.) - C. R. Soc. Biol., 1935, *120,* 5.
39 - » » - C. R. Soc. Biol., 1938, *127,* 291.
40 - » » - C. R. Soc. Biol., 1944, *138, 285.*
41 - Courrier (R.) & Kehl (R.) - C. R. Soc. Biol., 1930, *104,* 1180.
42 - » » a - C. R. Soc. Biol., 1938, *127,* 529.
43 - » » a - C. R. Soc. Biol., 1938, *128,* 188.
44 - Courrier (R.), Kehl (R.) & Raynaud (A.) - C. R. Soc. Biol., 1929,*100,* 1103.
45 - Cunningham (B.) & Kun (H. H.) - Proc. Soc. Exp. Biol. et Med., 1941, *48,* 314.
46 - Dalton (A. J.) - Am. J. Anat., 1951, *89,* 109.
47 - Deanesly (R.) & Parkes (A. S.) - Proc. Roy. Soc. B., 1931, *109,* 196.
48 - Delost (P.) - C. R. Soc. Biol., 1952, *146,* 27.
49 - Dempsey (E. W.) & Wislocki (G. B.) - Am. J. Anat., 1945, *76,* 277.
50 - Desclin (L.) - C. R. Soc. Biol., 1938, *128,* 557.
51 - » - C. R. Soc. Biol., 1940, *133,* 457.
52 - Doisy, Ralls, Allen (E.) & Johnston - The Journal of Biol. Chemistry, 1924, *61,* 711.
53 - Dorfman (R. I.) - In Pincus and Thiman The Hormones - Academic Press New York, 1948, vol. 1.
54 - Duval Mathias - Le Placenta des Rongeurs. Félix Alcan, éd. Paris, 1892.
55 - Emmens (C. W.) & Parkes (A. S.) - Journ. of Endocrinol., 1939, *1,* 323.
56 - Fellner (O.) - Arch. für Gynäk., 1913, *100,* 641.
57 - Fisher (N. F.) - Amer. J. Physiol., 1923, *64,* 244.
58 - Gardner (W. U.) & White (A.) - Proc. Soc. Exp. Biol. et Méd., 1941, *48,* 590.
59 - Garnier & Bouin (P.), in Prenant (A.), Bouin (P.) & Maillard (L.) - Traité d'Histologie, t. I, Masson & C°, éd. Paris, 1905.
60 - Gaunt (R.) & Hays (H. W.) - Amer. J. Physiol., 1938, *124,* 767.
61 - Gautier (A.) & Diomede-Fresa (V.) - Mikroskopie, 1953, *35,* 23.
62 - Gley (E.) & Pezard (A.) - Arch. Intern. Physiol., 1921, *16,* 363.
63 - Greenstein (J. P.) - Nucleoproteins. Advances in Protein chemistry, 1944, *1,* 209.
64 - Greer (M. A.) - Endocrin., 1949, *45,* 178.
65 - Guieysse-Pelissier - Thèse de Sciences, Paris, 1903.
66 - Guyenot (E.), Ponse (K.) & Wietrzykowska (J.) - C. R. Acad. Sciences, 1932, *194,* 1051.
67 - Halban (J.) - Zentralbl. f. Gynäk., 1904, 28e année, 657.
68 - Hammond (J.) - Proc. Roy. Soc., London, B. 1917, *89,* 534.
69 - Hammond (J.) & Robson (J. M.) - Endocrinology, 1951, *49,* 384.
70 - Hansen (I. B.) - Endocrinology, 1933, *17,* 163.
71 - Hartman (C.) & Littrell (J.) - Science, 1945, *102,* 178.
72 - Haterius (H. O.) & Kempner (M. J.) - Proc. Soc. Exp. Biol. et Méd., 1939, *42,* 322.
73 - Hisaw (F.) & Velardo (J. T.) - Endocrinol., 1951, *49,* 732.
74 - Iscovesco (H.) - Presse médicale, 1922, *61,* 653.
75 - Jacquot (R.) - Biologie médicale, 1953, *42,* 328.
76 - Jailer (J. W.) & Knowlton (A. I.) - J. Clin. Invest., 1950, *29,* 1430.
77 - Jost (A.) - Annales de Physiologie, 1939, *15,* 1065.
78 - » - Annales d'Endocrinologie, 1943, *4,* 221.
79 - » - Arch. Anat. microsc. et Morph. Exp. 1947, *36,* 151.
80 - » - C. R. Soc. Biol. 1948, *142,* 196.
81 - » - C. R. Assoc. Anat. 1950, *37,* 27, interpellation.
82 - Jost (A.) & Colonge (R. A.) - C. R. Soc. Biol. 1949, *143,* 140.
83 - Joullot - Arch. Anat. Histol. et Embryol., 1927, *7,* 437.
84 - Katsch (S.) - Endocrinology, 1950, *47,* 37.
85 - Kehl (R.) - Bull. Assoc. Gynec et Obstétr., 1950, *2,* 76.
86 - Klein (M.) - C. R. Soc. Biol., 1933, *113,* 44.
87 - » - Thèse Médecine, Strasbourg 1934.
88 - » - C. R. Soc. Biol., 1935, *119,* 579.
89 - » - Proc. Roy. Soc., B, 1937, *124,* 23.
90 - » - » » » B, 1938, *125,* 14.

91 - Klein (M.) & Mayer (G.) - C. R. Soc. Phys. Biol. Arch. Phys. Biol. a - 1942, *16,* 40.
92 - » b - 1942, *16,* 42.
93 - » c - 1944, *18,* 122.
94 - » - C. R. Soc. Biol. - 1946, *140,* 308.
95 - Klein (M.) & Parkes (A. S.) - Proc. Roy. Soc. London, 1937, *121,* 575.
96 - Korenchewsky (W.) & Dennison (M.) - J. Path. et Bact. 1935, *41,* 323.
97 - Krehbiel (R. H.) - Physiol. Zool., 1937, *10,* 212.
98 - Lacassagne (A.) & Raynaud (A.) - C. R. Soc. Biol. 1937, *126,* 576.
99 - Leblond (C. P.) - C. R. Assoc. Anat., 1937, *32.*
100 - Lipschutz (A.) - Bull. et Mem. de la Section d'Endocrinologie. 1937, *3,* 1.
101 - Lison (L.) - Histochimie animale, éd. Gauthiers Villars, Paris 1936.
102 - Littrel (J. L.), Tom (J.) & Hartman (C. G.) - Anat. Rec. 1946, *94,* 367.
103 - Loeb (L.) - Zentralbl. f. Allg. Pathol., 1907, *18,* 563.
104 - Loewe (S.) & Voss (H. E.) - Akad. Anzeiger, Wien, 1929, *20.*
105 - Long & Evans - Mem. of Univ. of Calif., 1922, *6,* 1.
106 - Lyons (W. R.) & Page (E.) - Proc. Soc. Exp. Biol. et Med. 1935, *32,* 1049.
107 - » & Templeton (H. J.) - Proc. Soc. Exp. Biol. et Med. 1936, *33,* 587.
108 - Mac Keown (T.) & Spurrel (W. R.) - J. Physiol., 1940, *98,* 255.
109 - Mac Shan (W. H.) & Turner (V. W.) - Proc. Soc. Exp. Biol. et Med. 1936, *34,* 50.
110 - Marois (M.) - C. R. Soc. Biol. 1949, *142,* 370.
111 - » - cité par Courrier 1953.
112 - Martins (T.) & Cardoso (D. M.) - C. R. Soc. Biol. 1930, *106,* 509.
113 - » & Rocha-e-Silva (A.) - C. R. Soc. Biol. 1929, *102,* 480.
114 - Mayer (G.) - Thèse de Médecine - Strasbourg 1940.
115 - » - C. R. Assoc. Anat. 1953, *40.*
116 - » & Canivenc (R.) - C. R. Soc. Biol. 1951, *145,* 100.
117 - » » - C. R. Soc. Biol. 1951, *145,* 1690.
118 - » » - C. R. Assoc. Anat. 1952, *39,* 595.
119 - » & Klein (M.) - Annales de la Nutrition et de l'Alimentation, 1948, *11,* 113.
120 - » » - C. R. Soc. Biol. 1949, *143,* 1195.
121 - Moore (C. R.) - J. of Clin. Endocrinology et Metabolism. 1953, *XIII,* 330.
122 - » & Gallagher (F.) - Amer. J. of Physiol. 1929, *89,* 388.
123 - Morrel (J. A.) & Hart (G. W.) - Endocrinology, 1941, *29,* 796.
124 - Muhlbook (O.) - Act. brev. Neerl. 1940, *10,* 42.
125 - Newton (W. H.) - Phys. Rev., 1938, *18,* 419.
126 - Oberling (Ch.) - Wien. Klin. Wochensch. 1952, *64,* 733.
127 - » Bernhard (W.), Gautier (A.) et Haguenau (F.) - Presse Médicale, 1953, *35,* 719.
128 - Pearlman (W. H.) & Cerceo (E.) - J. Biol. Chem. 1952, *194,* 807.
129 - » & Millicent Thomas - Endocrinologie, 1953, *52,* 1590.
130 - Peckham (B. M.) & Greene (R. R.) - Endocrinology, 1947, *41,* 273.
131 - » » - Endocrinology, 1950, *46,* 489.
132 - Pencharz & Long - Am. J. Anat. 1933, *53,* 117.
133 - Philipp & Huber (H.) - Zentr. f. Gynäk., 1936, *60,* 2706.
134 - Pincus (G.) & Werthessen - Am. J. Physiol. 1938, *124,* 484.
135 - Prenant (A.) - Revue gén. des Sciences pures et appliquées, 1898, *9,* 646.
136 - Probstner (A.) - Endocrinology, 1931, *8,* 161.
137 - Raynaud (A.) - Ann. d'Endocrinologie, 1942, *3,* 210.
138 - Reece (R. P.) & Leathem (J. H.) - Proc. Soc. Exp. Biol. et Med. 1945, *59,* 122.
139 - Remy Saint-Loup (M.) - C. R. Soc. Biol., 1894, *1,* 32.
140 - Reynolds (S. R. M.) - Contrib. to Embryol., Carnegie Inst., 1949, *33,* 213.
141 - Riddle (O.), Bates (R. W.) & Dykshorn (S. W.) - Amer. J. Physiol., 1933, *105,* 191.
142 - Riddle (O.) & Braucher (P. F.) - Amer. J. Physiol., 1931, *97,* 617.

143 - Robson (J. M.) - The J. of Physiology, 1933, *79*, 139.
144 - » - Recent Advances in Sex and Reproductive Physiology, Churchill. London, 1934.
145 - » - J. of Physiology, 1939. *96*, 21.
146 - » & Sharaff (A. A.) - J. Physiol. 1951, *115*, 313.
147 - Rosenkranz (K.) - Archiv. f. Gynäk., 1939, *168*, 51.
148 - Schikele (G.) - Leçons du Jeudi soir. Clinique Tarnier, Vigot, Paris 1926, *35*.
149 - Selye (H.) - Proc. Soc. Exp. Biol. et Med., 1934, *31*, 483.
150 - » Collip (J. B.), Thomson (D. L.) - Proc. Soc. Exp. Biol. et Med., 1933, *30*, 589.
151 - » » » - Endocrinology, 1935, *19*, 151.
152 - » & Keown (T. Mc.) - Proc. Roy. Soc. B. London 1935, *119*, 1.
153 - Siebke (H.) - Arch. f. Gynäk., 1931. *146*, 415.
154 - Speert (H.) - Phys. Reviews, 1948, *28*, 23.
155 - Stadler & Lyons (W. R.) - Proc. Soc. Exp. Biol. et Med. 1938, *39*, 562.
156 - Starling & Lane Claypon - Proc. Roy. Soc. B. London, 1905, *77*, 505.
157 - Steinach (E.) & Kuhn (E.) - Pflügers. Arch., 1931, *227*, 266.
158 - Stewart (H. L.), Sand (H. E.) & Montgomery (T. L.) - J. clin. Endocrinol., 1948, *8*, 175.
159 - Takewaki (K.) - J. Fac. Sci. Imp. Univ. Tokyo, 1941, *5*, 291.
160 - Tislowitz (R.) - Endocrinol., 1939, *25*, 749.
161 - Verne (J.) & Hebert (S.) - Ann. d'Endocrinol., 1952, *13*, 924.
162 - Voluter - Radiologica clinica, 1943, *12*, 358.
163 - Voss (H. E.) - Biologia Generalis, 1927, *3*, 571.
164 - » - Ztsch. f. Zellforsch. u. Mikrosk. Anat., 1930, *11*, 775.
165 - Watrin (J.) - C. R. Soc. Biol., 1914, *77*, 142.
166 - Weinstein (M. J.), Schiller (J.) & Charipper (H. A.) - Anat. Rec. 1950, *103*, 563.
167 - Weymeersch (A.) - Ann. Soc. Roy. Sc. Méd. et Nat., Bruxelles 1912, *78*, 231.
168 - Wislocki (G. B.) & Bennett (H. S.) - Am. J. Ana. 1943, *73*, 335.
169 - » Deane (H. W.) & Dempsey (E. W.) - Am. J. Anat. - 1946, *78*, 231.
170 - Witschi (E.) - Rec. Progr. in Horm. Res., 1951, *6*, 1.
171 - Zondeck (B.) - Zeitschr. f. Geburt u. Gynäk., 1926, *90*, 372.